

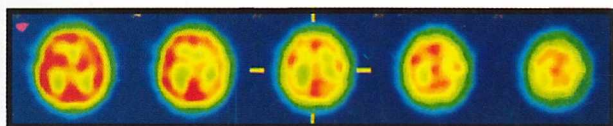
**СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ ПО
РЕНТГЕНОЛОГИЯ, НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА,
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ, РАДИОБИОЛОГИЯ И
РАДИАЦИОННА ХИГИЕНА ПРИ ВАК**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ “ПРОФ. Д-Р
ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**

Катедра по образна диагностика и лъчетерапия

доц. д-р Анелия Димитрова Клисарова, д. м.

**ПЕРФУЗИОННА МОЗЪЧНА СЦИНТИГРАФИЯ
ПРИ НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА**



Автореферат

на дисертационен труд за присъждане на научна степен
“доктор на медицинските науки”

Научна специалност:

“Медицинска радиология и рентгенология”
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

Шифър 03.01.28

Варна
2003

**СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ ПО
РЕНТГЕНОЛОГИЯ, НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА,
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ, РАДИОБИОЛОГИЯ И
РАДИАЦИОННА ХИГИЕНА ПРИ ВАК**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ “ПРОФ. Д-Р
ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**

Катедра по образна диагностика и лъчетерапия

доц. д-р Анелия Димитрова Клисарова, д. м.

**ПЕРФУЗИОННА МОЗЪЧНА СЦИНТИГРАФИЯ
ПРИ НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА**

Автореферат

на дисертационен труд за присъждане на научна степен
“доктор на медицинските науки”

Официални рецензенти:

Проф. д-р Димитър Цингилев, дмн

Проф. д-р Ирен Костадинова, дмн

Проф. д-р Стефан Миланов, дмн

Научна специалност:

“Медицинска радиология и рентгенология”

(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

Шифър 03.01.28

Варна

2003

Дисертационният труд съдържа 157 стандартни страници и е онагледен с 26 таблици, 23 фигури и 9 схеми. Литературната справка включва 235 източника, от които 11 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика и лъчетерапия, Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" Варна.

Изследванията са извършени в Катедрата по образна диагностика и лъчетерапия, Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 10.07.2003г. от 14 часа в аудиторията на Секцията по урология МБАЛСМ "Н. И. Пирогов", София, бул. "Тотлебен" 21, в сградата на Секцията по урология, 6^{-та} етаж на открито заседание на Специализирания научен съвет по Рентгенология, нуклеарна медицина, лъчелечение, радиобиология и радиационна хигиена при ВАК

Материалите по защитата са на разположение при научния секретар на Специализирания научен съвет по Рентгенология, нуклеарна медицина, лъчелечение, радиобиология и радиационна хигиена при ВАК.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	5
Цел и задачи	7
Материал и методи	8
Резултати и обсъждане	11
Изводи	47
Справка за приносите на дисертационния труд	50
Публикации свързани с дисертационния труд	52
Участия в международни и национални конгреси	53
Благодарности	56

ВЪВЕДЕНИЕ

В последните две десетилетия ролята на морфологичните и функционални мозъчни изображения значително нарастна. В резултат на развитието и постиженията в областта на биохимията, физиологията, електрониката и техниката стана възможна визуализацията на редица процеси и структури на мозъчната тъкан. Най-съвременните методи за функционално изследване на централната нервна система са еднофотонната емисионна компютърна томография (SPECT), позитронната емисионна томография (PET) и топографската електроенцефалография (TEEG). От изброените методи в рутинната клинична практика най-голямо разпространение има SPECT, поради неговата достъпност и лесна приложимост. В последното десетилетие все повече нараства и ролята на позитронната емисионна томография, особено за научно-изследователски цели и за установяване на метаболитните процеси в мозъчната тъкан.

Три са основните причини, които определят водещото място на SPECT при функционалните мозъчни изображения в ежедневната практика:

1. Достъпността и наличието на гама-камери, които са необходими за SPECT. Модерните гама-камери имат същата разделителна способност както PET-камерите, което определя и тяхното широко приложение в клиничната практика.
2. Радиофармацевтиците, необходими за SPECT, не изискват специални условия за подготовка, имат много благоприятна характеристика за детекция и са значително по-евтини. Недостатък на радиофармацевтиците за SPECT е, че не визуализират всички метаболитни промени в мозъчната тъкан, но отчитайки връзката между перфузия и метаболизъм, имаме основание да твърдим, че SPECT детектира метаболитните промени индиректно.
3. За навлизането на SPECT-мозъчните изображения в клиничната практика важна роля играе и добрата колаборация между нуклеарните медици, рентгенолози, невролози и психиатри. Създаването на такива екипи допринася за ранната и точна диагноза, за адекватното и своевременно лечение на пациентите, за проследяване на заболяването в динамика.

Мозъчно-съдовата болест, деменциите и епилепсията са широко разпространени, социално-значими заболявания, които влияят върху качеството на живот на пациентите и техните близки, водят до значителни медицински разходи и дългосрочни грижи, както и разходи за пропуснатата продуктивност на обгрижващите. В САЩ разходите, свързани само с

болестта на Алцхаймер възлизат на 100 милиарда USD годишно. Без ефективно лечение, което е тясно свързано с прецизната и ранна диагноза и предвид очаквания бум в застаряващото население, произтичащо от общото намаляване на заболяемостта и от гъстотата на населението, така нареченото “поколение с бум на бебета”, мозъчно-съдовата болест и деменцията заплашват да превземат световните системи на здравеопазване. Проблемът е особено актуален за България, защото в страните с висока честота на мозъчно-съдова болест, както е в нашата страна, съдовата деменция достига до 65% от всички видове деменции. Около 26% от преживелите мозъчен инфаркт след 60 годишна възраст развиват съдова деменция.

Тези проблеми ни мотивираха да проведем настоящото проучване.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се проучат възможностите на Tc-99m-HMPAO-SPECT перфузионната мозъчна сцинтиграфия за ранна диагноза, диференциална диагноза, прогноза и проследяване на заболяването при мозъчно-съдовата болест, болестта на Алцхаймер и епилепсията.

За разрешаване на тази цел трябваше да се изпълнят следните конкретни задачи:

1. Да се разработи и въведе в клиничната практика у нас томографската мозъчна сцинтиграфия с Tc-99m-HMPAO.
2. Да се установят възможностите на перфузионната мозъчна сцинтиграфия с Tc-99m-HMPAO-SPECT за ранно откриване на промените и оценка на васкулаторния резерв на мозъчните съдове при хипертонии, като рисков фактор за развитие на мозъчно-съдова болест.
3. Да се сравнят стрес-тестовите с ацетазоламид и физическо обременяване за оценка на авторегулаторните механизми на мозъчните съдове при хипертонии.
4. Да се установят взаимните връзки между перфузионните индекси, получени с Tc-99m-HMPAO-SPECT и нарушенията на мозъчната електрична активност при болни с мозъчен инфаркт.
5. Да се определи диагностичната стойност на невроактивиращите тестове и перфузионната мозъчна сцинтиграфия за прогнозата на исхемичните мозъчни инфаркти.
6. Да се проучи диагностичната стойност на невроактивиращите тестове и перфузионната мозъчна сцинтиграфия за ранната диагноза на болестта на Алцхаймер.
7. Да се определи значението на перфузионната мозъчна сцинтиграфия за диференциалната диагноза между болестта на Алцхаймер и съдовата деменция и ролята на невроактивиращите тестове.
8. Да се оценят диагностичните възможности на перфузионната мозъчна сцинтиграфия за проследяване ефекта от лечението при пациенти с епилепсия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За седем годишен период (1996 - 2003 година) в отделението по Нуклеарна медицина в Университетска болница "Св. Марина" Варна с Tc-99m-HMPAO-SPECT бяха изследвани 187 пациенти: 105 мъже и 82 жени, на средна възраст 48.82 ± 11.65 години. Разпределението им според клиничната диагноза е:

- ✓ Хипертонична болест - 42 пациенти
- ✓ Мозъчни инфаркти - 83 пациенти
- ✓ Болест на Алцхаймер - 32 пациенти
- ✓ Съдова деменция - 10 пациенти
- ✓ Епилепсия - 20 пациенти

Въз основа на задачите, които сме си поставили, тези пациенти бяха разпределени както следва:

1. За определяне възможностите на перфузионната мозъчна сцинтиграфия с Tc-99m-HMPAO-SPECT за ранна диагноза на промените и оценка на васкулаторния резерв на мозъчните съдове при хипертоници - 32 пациенти, на средна възраст 36.11 ± 9.21 години, разпределени в две групи: група А (I-ви стадий на хипертония) и група В (II-ри стадий на хипертония).
2. За сравняване на стрес-тестовите с ацетазоламид (диамокс) и физическо обременяване за оценка на авторегулаторните механизми на мозъчните съдове при хипертоници бяха изследвани 10 пациенти (5 мъже и 5 жени) на средна възраст 35.11 ± 8.21 години с неусложнена хипертонична болест.
3. За установяване на взаимните връзки между перфузионните индекси, получени с Tc-99m-HMPAO-SPECT и нарушенията на мозъчната електрична активност при болни с мозъчен инсулт бяха изследвани **46 болни** на средна възраст 52.6 ± 6.7 години, от които 11 с хеморагични мозъчни инсулти, 23 с исхемични мозъчни инсулти и 12 с преходни нарушения на мозъчното кръвообращение (ПНМК).

За определяне диагностичната стойност на невроактивиращите тестове и перфузионната мозъчна сцинтиграфия за прогноза на исхемичните мозъчни инсулти бяха изследвани **17 пациенти** (11 мъже и 6 жени) на средна възраст 63 ± 11 години, със симптоми от територията на лява средна мозъчна артерия или нейни клонове, 4 седмици след инфаркта. Диагнозата на всички пациенти с инфаркт беше поставена въз основа на локалния неврологичен дефицит и КТ. Неврологичният статус бе оценяван с помощта на NIHSS критериите. Пациентите с дистална парализа на ръката или други усложнения, които не им позволяваха да изпълняват пръсти-палец теста с уредената ръка не бяха включени в изследването.

За определяне значението на перфузионната мозъчна сцинтиграфия за диференциалната диагноза между болестта на Алцхаймер и съдовата деменция и ролята на невроактивиращите тестове изследвахме **20 пациенти** с прогресиращи когнитивни нарушения на възраст между 55 - 65 години (12 мъже и 8 жени). Пациентите бяха разделени на две групи след провеждане на КТ на мозъка, ЕЕГ, психологично и невропсихологично изследване. Първата група включваше 10 болни със суспектни данни за болестта на Алцхаймер, а втората - 10 болни с данни за съдова деменция (СД).

За да проучим диагностичната стойност на невроактивиращите тестове и перфузионната мозъчна сцинтиграфия за ранната диагноза на болестта на Алцхаймер изследвахме **22 пациенти** (12 мъже и 10 жени) на средна възраст 66.3 ± 4.23 , разпределени спрямо невропсихологичните тестове (мини изпита за когнитивни нарушения) – MMSE (100) на две групи:

- ✓ I-ва група - 10 пациенти с леки когнитивни нарушения MMSE= 21-25
- ✓ II-ра група - 12 пациенти с изразени когнитивни нарушения MMSE = 5-25

За да определим диагностичните възможности на перфузионната мозъчна сцинтиграфия за проследяване ефекта от лечението при пациенти с епилепсия изследвахме **20 пациенти** с епилепсия (8 мъже и 12 жени), средна възраст 23.7 ± 4.25 години, лекувани с *Topiramate*. Със симптоматика от темпоралния лоб бяха 18 пациенти, а двама пациенти бяха със симптоми на фронталния лоб.

Всички пациенти, обект на нашето проучване, изразиха писмено съгласието си да участвуват в изследванията, съгласно стандартите на етичната комисия на Университетската болница във Варна.

Методи

Тс-99m-НМРАО- SPECT

Апаратура:

Изследването се провеждаше на гама-камера - DIACAM, производство на Сименс от 1995 година. Гама-камерата е с една ротационна глава, снабдена с колиматор с висока разделителна способност. По технически данни пространствената разделителна способност е 12 мм.

Радиофармацевтици

Изследването се извършваше с хексаметил пропилен амин оксим (hexamethyl propylene amine oxim), маркиран с метастабилен технеций (Тс-99m-НМРАО) в активност от 20 mCi.

Провеждане на изследванията

Изследванията провеждахме в условия на покой и в стрес. Стрес изследванията включваха:

Стимулация с физическо натоварване – велоергометричен тест

Стимулация с ацетазоламид (Diamox)

Комбинация между стимулация с физическо обременяване и с ацетазоламид

Невроактивирации тестове

Палец-пръсти опозиционен тест

Лабиринтов тест

Получените 64 скентиграфски образа обработвахме по стандартната програма за SPECT и визуално оценявахме разпределението и фиксацията на нуклида на трансверзалните, сагиталните и коронални срезове. При различните групи пациенти въвеждахме различни полуколичествени показатели - индекси в зависимост от целите, които си бяхме поставили:

Перфузионни индекси за оценка на стимулацията с велоергометричния тест и ацетазоламид. За оценка на разликата в индексите и установяване корелация между тях използвахме модела на Pearson, сигнификантността на корелиращия коефициент изчислявахме по Fisher-z теста.

Регионален перфузионен индекс за оценка на разликата в перфузиите в покой и след пръсти-палец опозиционния тест. Медианната диференциация беше тествана по метода Wilcoxon със зависими и независими величини.

Перфузионен индекс на асиметрия за оценка влиянието на ацетазоламида върху малкомозъчната диасхиза.

Хипоперфузионен индекс за оценка на промяната в хипоперфузионните зони при пациентите с болестта на Алцхаймер, съдова деменция и епилепсия. Изчисляване на коефициентите чувствителност, специфичност и точност на метода при пациентите с болестта на Алцхаймер и съдова деменция.

Електроенцефалография - ЕЕГ и мозъчно картографиране

Всички пациенти с мозъчни инсулти бяха изследвани и електроенцефалографски. ЕЕГ изследването беше провеждано на 16-канален апарат "Nihon Cohden" с тридесет минутен запис, при стандартно разположение на електродите по системата 10-20.

Проследяване на болните

Всички пациенти с инсулти бяха проследявани за три месеца от невролог и промените в клиничното състояние на пациентите отчитахме по NIHSS скалата, като за подобрене приемахме увеличаване на резултата минимум с 4 пункта от началното изследване.

Всички пациенти с епилепсия бяха проследявани за 6 месеца, като се отчиташе честотата и интензивността на пристъпите.

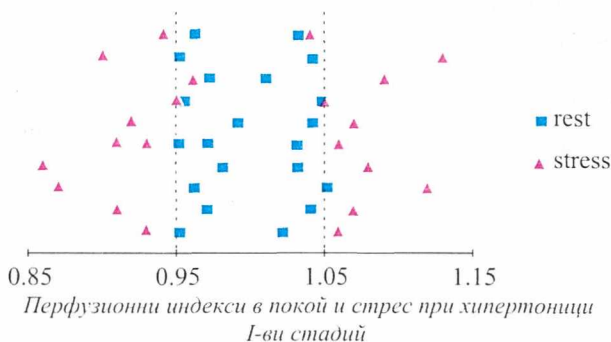
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Перфузионна мозъчна сцинтиграфия за ранна оценка на промените и вазодилаторния резерв на мозъчните съдове при хипертоници. Стрес тестове с ацетазоламид и физическо обременяване.

Резултатите от нашето проучване доказват, че всички пациенти показват добър толеранс към велоергометричния тест, като средното повишаване на стойностите на средното артериалното налягане бе 25.8 ± 5.3 mmHg, при изходни стойности 142.3 ± 7.7 mmHg. Нямаше сигнификантна разлика между стойностите в повишаване на кръвното налягане при изследваните и контролната група. Нормални стойности на перфузионните индекси в покой показаха всички пациенти от група А (хипертоници I-ви стадий) и само 4-ма пациенти (36%) от група В (хипертоници II стадий). След физическото обременяване, регистрираните от нас резултати показаха промяна на перфузионните индекси извън границите на нормата при 17 пациенти (80%) от група А и при 10 пациенти (90%) от група В.

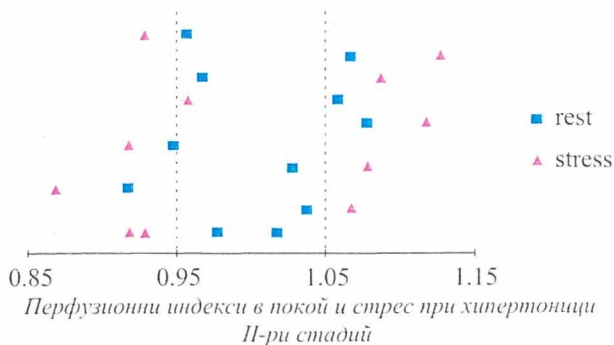
Границите на разпределение на перфузионните индекси е показано на фигура 1 и фигура 2.

Фигура 1



Перфузионни индекси в покой и стрес (велоергометричен тест) при 21 пациенти с I-ви стадий на хипертония. Вертикалните линии показват границите на нормалните стойности на перфузионните индекси

Фигура 2



Перфузионни индекси в рест и стрес (велоергометричен тест) при 11 пациенти с II-ри стадий на хипертония. Вертикалните линии показват границите на нормалните стойности на перфузионните индекси.

Контролната група от 5 пациенти не показва хипоперфузионни зони и промени в перфузионните индекси в покой и при физическо натоварване.

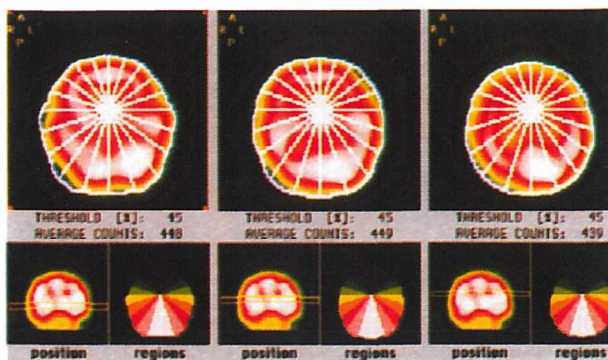
При хипертониците от група А не наблюдавахме зони с хипоперфузия в покой. В условия на физическо обременяване хипоперфузионни промени (наличие на зони с намалена фиксация на нуклида) регистрирахме предимно в парието-окципиталните, темпоралните и темпороокципиталните зони при тези пациенти. При хипертониците от II-ри стадий хипоперфузионни зони наблюдавахме в темпоралните лобове (при трима пациенти) и темпоро-париетално (при двама пациенти) при изследването в покой и при всички пациенти в условия на стрес. На таблица 1 са представени перфузионните индекси извън нормалните граници, разпределени спрямо локализацията на хипоперфузионните промени.

Таблица № 1. Перфузионни индекси извън границите на нормата в покой и след физическо натоварване.

Зона	Хипертоници I-ви стадий		Хипертоници II-ри стадий	
	покой п	стрес п	покой п	стрес п
Фронтален лоб	-	1	-	1
Темпорален лоб	-	14	3	7
Окципитален лоб	-	-	-	1
Париетален лоб	-	5	-	1
Парието-окципитална зона	-	18	-	9
Темпоро-окципитална зона	-	11	-	5
Парието-темпорална зона	-	7	2	8

Тези наши резултати показаха, че при пациенти с неусложнена хипертония се наблюдава нарушаване на динамичната авторегулация, т. е. способността на мозъчната циркулация да поддържа адекватен мозъчен кръвоток в отговор на промените на артериалното кръвно налягане. Изследването с физическо обременяване доказва нарушение на авторегулаторните механизми. Промените в перфузионните индекси и регистрирането на хипоперфузионни зони бе по-изразено при пациентите с хипертонична болест II-ри стадий. Въведеният полуколичествен анализ от десет сектора на мозъчните хемисфери (перфузионните индекси) прецизира още повече метода и дава информация за регионалната мозъчна перфузия. Отчитайки локализацията на хипоперфузионните зони, ние определяме в басейна на коя мозъчна артерия предимно са локализираните нарушения. Това има важно клинично значение. Промяната в перфузионните индекси по време на стрес води до повишен риск от мозъчен инсулт за тези пациенти. Намалената фиксация на радионуклида в темпоралните и темпоропариеталните зони показва риск и от съдова деменция, защото предимно там са локализираните промените при тези болни (фигура 3 и 4).

Фигура 3

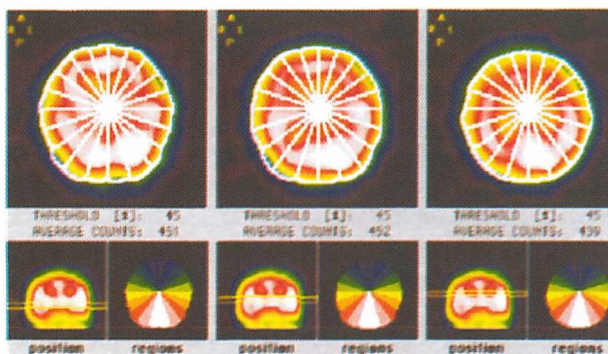


Tc-99m-HMPAO SPECT - перфузионни индекси в покой при хипертонична болест Γ^{III} стадий

(Пациент Б. Я. - 49 год., хипертонична болест Γ^{III} стадий

Tc-99m-HMPAO SPECT - перфузионни индекси в покой. Индексите са в границите на нормата (0.95 – 1.05) с леки отклонения в базалните срезове (1.06 – 1.08).)

Фигура 4



Tc-99m-HMPAO SPECT - перфузионни индекси в условията на физическо обременяване при хипертонична болест Γ^{III} стадий

(Tc-99m-HMPAO SPECT - същият пациент, след физическо обременяване.

Перфузионните индекси показват по-значими отклонения от нормата (1.10 – 1.13. – темпорално)

Проучването доказва, че Tc-99m-HMPAO SPECT в условията на физическо обременяване е надежден метод за оценка на авторегулаторните механизми на мозъчните съдове при хипертоници с неусложнена хипертония.

На същите 32 пациенти бе проследена и тромбоцитната агрегация, защото хемореологичният фактор играе важна роля в мозъчната микроциркулация. Сравнихме перфузионните индекси от Tc-99m-HMPAO SPECT и хемореологичните показатели за оценка на авторегулаторните механизми на мозъчните съдове, като рисков фактор за асимптоматични цереброваскуларни заболявания. Изследването показва, че в условията на стрес, стойностите на амплитудата на максималната тромбоцитна агрегация намаляват и се удължава времето за достигането на нейния максимум. Тези промени са по-изразени при пациентите от група В. Корелацията между регионалния мозъчен кръвен ток и тромбоцитната агрегация беше много по силно изразена в групата хипертоници с II-ри стадий на заболяването ($r = +47$, $p \leq 0.05$).

От казаното до тук става очевидно, че Tc-99m-HMPAO SPECT в условията на физическо обременяване е приложим метод за детекция на нарушенията на вазодилаторния резерв на мозъчните съдове. Но преди този метод да бъде приложен в ежедневната клинична практика, ние си поставихме за задача да го сравним с вече утвърдения в рутинната работа метод с Tc-99m-HMPAO SPECT и ацетазоламид, за оценка на състоянието на авторегулаторните възможности на мозъчните съдове. Перфузионни индекси извън границите на нормата установихме при 8 пациенти след физическо обременяване и при 7 пациенти след стимулация с ацетазоламид. Промените и при двата вида стимулиране бяха локализирани предимно в парието-окципиталните, темпоро-окципиталните и темпоро-париеталните зони. Регионалната асиметрия се увеличаваше и след двата вида стимулиране. На таблица № 2 е представен получения от нас корелационен коефициент, характеризиращ разликите в перфузионните индекси (стрес/рест) между двете функционални изследвания: велоергометричен тест и стимулация с ацетазоламид (ΔPI_{ET} и $\Delta PI_{\text{ацетазоламид}}$).

Таблица № 2. Корелационен коефициент между разликите в перфузионните индекси (стрес/рест) между двете функционални изследвания: велоергометричен тест и стимулация с ацетазоламид (ΔPI_{ET} и $\Delta PI_{\text{ацетазоламид}}$).

$\Delta PI_{\text{ацетазоламид}}$	ΔPI_{ET}							
	Region	F	T	O	P	P-O	F-T	P-T
	F	+0,78						
	T		+0,14					
	O			-0,38				
	P				-0,32			
	P-O					+0,58		
	F-T						+0,62	
	P-T							+0,69

Позитивна корелация установихме във фронталните, парието-окципиталните и фронтотемпоралните зони. Негативна корелация беше установена в окципиталния и париеталния лоб.

Хипертоничната болест оказва сериозно влияние върху мозъчните съдове и мозъчната циркулация, от което произтичат структурни, функционални и хемодинамични промени (Aaslid, 1991). Структурните промени в малките артерии и артериолите водят до редукция на вазодилаторния резерв и намаляване на възможностите на авторегулаторните механизми на мозъчното кръвообращение при високи стойности на артериалното кръвно налягане. Много автори са изследвали вазомоторния отговор към химични стимули за вазодилатация на малките мозъчни съдове (Ashford, 2000). В нашите проучвания ние използвахме физическото обременяване (велоергометричен тест) за оценка на вазодилаторния ефект на мозъчните съдове. Приложените два функционални теста предизвикват два различни аспекта на авторегулаторен отговор:

1. Вазодилатация - като резултат от дилаторния стимул на CO_2 при теста с ацетазоламид. Това осигурява добър контраст между тъканите със запазен вазодилативен ефект и тези с нарушена функция.
2. Вазоконстрикция - в резултат на повишеното артериално налягане при физическо натоварване.

Ние отчитаме, че при авторегулаторната реакция на малките мозъчни съдове по време на велоергометричния тест протичат и двата процеса: вазоконстрикция и вазодилатация. Вазодилатацията като втора фаза се дължи на повишеното налягане в мозъчните съдове. По време на физическото обременяване се повишава активността на симпатикуса, което оказва влияние основно на големите мозъчни артерии. Констрикцията на големите съдове, в резултат на симпатиковата активност, води до повишаване на мозъчната перфузия, която достига до дисталните мозъчни съдове, които реагират с вазодилатация, за да запазят постоянно налягането в мозъчните тъкани. Така вазоконстрикцията и вазодилатацията осигуряват константен регионален мозъчен кръвоток при здрави индивиди в условия на физическо натоварване.

Когато авторегулаторните механизми са нарушени вазоконстрикцията и дилатацията индуцират нехомогенно разпределение на радиофармацевтика в мозъчните структури. Това рефлектира върху перфузионните индекси, които се увеличават по време на функционалния тест.

Установената позитивна корелация в разликите на перфузионните индекси ΔPI доказва, че двата метода отразяват състоянието и нарушенията на авторегулаторния капацитет на мозъчните съдове по подобен начин.

Нашите резултати показват, че Tc-99m-HMPAO SPECT в условията на стимулация с физическо натоварване осигурява адекватна оценка за вазомоторната реактивност на мозъчните съдове. Неговите атравматичност и функционалност го правят приложим в ежедневната клинична практика.

Стимулиране с ацетазоламид и кръстосана малкомозъчна диасхиза

Получените от нас малкомозъчни перфузионни индекси на асиметрия бяха в границите от 1,09 до 1,20 в покой и между 1,12 до 1,22 след ацетазоламид. Стойности на перфузионния малкомозъчен индекс на асиметрия над 1,10 приемахме като данни за кръстосана малкомозъчна диасхиза. Средните стойности на перфузионните индекси на асиметрия бяха в 1,12 в покой и 1,17 след ацетазоламид. Резултатите са представени на таблица № 3

Таблица № 3. Резултати от сцинтиграфското изследване в покой и след ацетазоламид при пациенти с малкомозъчна диасхиза

Пациент	Години	Локализация на лезията СТ	Сцинтиграф. находка за диасхиза	Перф.индекс на асим. в покой	Перф. индекс на асим. след ацетазоламид
1	52	F	+	1,16	1,22
2	61	TP	+	1,15	1,12
3	34	Bg	-	1,09	1,17
4	57	P	+	1,12	1,18
5	56	OP	+	1,19	1,15
6	65	F	+сл. ацетазоламид	1,09	1,20
7	48	Bg	-	1,10	1,16
8	68	P	+	1,17	1,18
9	57	F	+	1,15	1,16
10	59	TP	+	1,14	1,17
11	63	P	+	1,19	1,19
12	65	Bg	+сл. ацетазоламид	1,09	1,21
13	59	OP	+	1,13	1,22
14	56	F	-	1,09	1,17
15	64	FP	+	1,14	1,19
16	71	Bg	+сл. ацетазоламид	1,10	1,20
17	51	FP	-	1,09	1,15
18	59	F	+сл. ацетазоламид	1,12	1,18
19	62	TP	+	1,12	1,19
20	58	P	+	1,09	1,18
Средна стойност	58,25			1,12	1,17

F - лезията е разположена предимно фронтално
 P - лезията е разположена предимно паритетално
 Bg - засегнати са базалните ганглии
 TP - лезията е разположена предимно темпоропаритетално
 OP - лезията е разположена предимно окципитопаритетално
 FP - лезията е разположена предимно фронтотемпоропаритетално

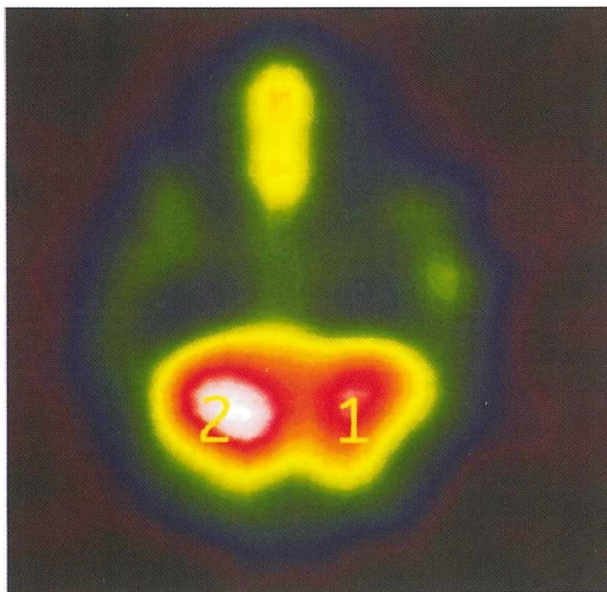
От таблицата се вижда, че перфузионният индекс на асиметрия се е увеличил /различия на стойностите на индекса в покой и след ацетазоламид над 0.05/ при 14 от нашите пациенти (70%); при 4-ма индексът се е запазил същия /различия в стойностите на индекса в покой и след ацетазоламид до 0,05/ (20%). При двама от изследваните регистрираните стойности на перфузионния индекс са намалели след вазодилататора (10%).

Сцинтиграфски, малкомозъчната диасхиза се визуализира като намалено фиксиране на радионуклида в контралатералната на инсулта малкомозъчна хемисфера. Малкомозъчната хипоперфузия бе ясно изразена при 12 пациенти в покой и при още четирима - след ацетазоламид (Фигура 5 и 6). При останалите четирима от пациентите не се визуализира разлика в натрупването на Tc-99m-НМРАО в малкомозъчните хемисфери, независимо, че при двама от тях регистрираните перфузионни индекси на асиметрия бяха над 1,15 след инжектирането на ацетазоламид.

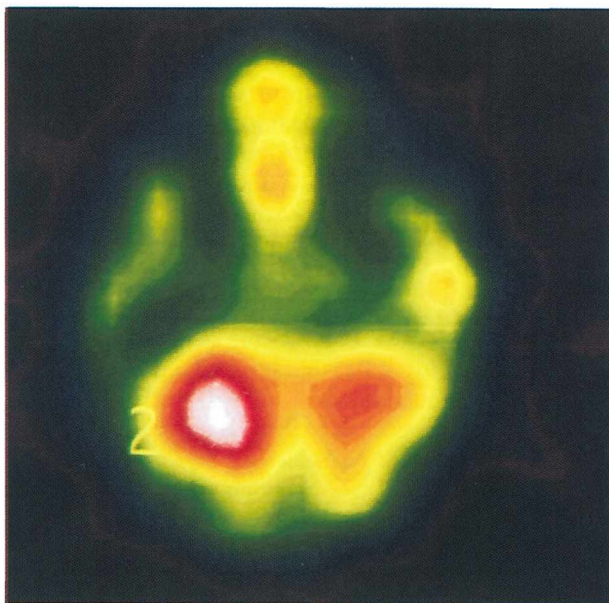
Кръстосаната малкомозъчна диасхиза е интересен физиологичен феномен, който се среща предимно при пациенти със супратенториална лезия /хеморагичен или исхемичен инфаркт или тумор на мозъка/, а в някои случаи и без клинични данни за мозъчно-съдова болест (Baron, 1980). Този феномен се изразява в редуциране на кръвния ток и намаляване на глюкозния метаболизъм на контралатералната на лезията малкомозъчна хемисфера. Механизмът на кръстосаната малкомозъчна диасхиза се обяснява с нарушения в кортико-пonto-церебеларния път, който най-вече е свързан с префронталния кортекс, сензомоторния кортекс и окципиталния лоб (Fulham, 1996).

Нашето проучване показва увеличаване на перфузионния индекс на асиметрия в 70% от изследваните, което доказва, че малкомозъчната хемисферна асиметрия се е зъдълбочила или вазодилататорния капацитет при малкомозъчна диасхиза намалява от хипоперфузионната страна. Затова в 20% от изследваните визуализирахме малкомозъчна диасхиза само след инжектирането на ацетазоламид.

Фигура 5



*Перфузионна мозъчна томография при малкомозъчна диасхиза в покой
(Пациент Д. К. - 57год. Ишемичен мозъчен инсулт в ляво темпорално в басейна
на дясна средна мозъчна артерия. Малкомозъчна диасхиза – слабо изразена
хипоперфузия в лявата малкомозъчна хемисфера.
Tc-99m-HMPAO SPECT (перфузионни индекси) в покой.
Малък мозък дясно/ляво 1.12)*



Перфузионна мозъчна томография при малкомозъчна диасхиза след стимулация с ацетазоламид

(Tc-99m-HMPAO SPECT (перфузионни индекси) при същия пациент след стимулация с ацетазоламид Малък мозък дясно/ляво 1.19.

След стимулация с ацетазоламид перфузионният индекс се е повишил с 0.07.)

При четирима от пациентите липсата на промяна в перфузионните индекси на асиметрия би могло да се обясни с факта, че вазодилаторният капацитет на засегнатата малкомозъчна хемисфера е относително съхранен и перфузията в двете малкомозъчни хемисфери се е увеличила в еднаква степен след инжектирането на вазодилатора, което води и до запазване на съотношението дясно/ляво.

При двама от изследваните наблюдавахме намаляване на стойностите на перфузионните индекси на асиметрия, т.е. в засегната малкомозъчна хемисфера кръвният ток се бе повишил след въвеждането на ацетазоламида в по-голяма степен от този на здравата страна.

Tc-99m-HMPAO-SPECT след въвеждането на ацетазоламид позволява оценка на вазодилаторния капацитет на малкомозъчните хемисфери при пациенти с кръстосана малкомозъчна диасхиза.

Взаимни връзки между перфузионните индекси, получени от Tc-99m -HMPAO-SPECT и нарушенията на мозъчната електрична активност при болни с мозъчен инфаркт и транзиторна исхемична атака.

От проведените сцинтиграфски изследвания на 46 болни установихме регионална асиметрия с индекси, по-големи от 1,1 и по-малки от 0,9.

Големите хипоперфузионни зони се представяха с подчертана регионална асиметрия (индекс от 1.20 до 1,75). Хемисферна асиметрия установихме при 29 от изследваните пациенти. Липсата на такава при останалите болни може да се свърже с наличието на диасхизни феномени или луксозна перфузия.

Перфузионните индекси от SPECT и резултатите от динамичното изследване до 72-ия час след инцидента, съпоставени с характера на общомозъчните и локалните ЕЕГ промени от визуалния и количествен анализ, са представени на таблица 4.

Таблица № 4. Връзка между ЕЕГ промени и перфузионни индекси от SPECT до 72-ия час от началото на инсульта.

ЕЕГ промени	Болни	Регионален перфузионен индекс R/L	R/L хемисферен перфузионен индекс	Мозъчно транзитно време (s)
Леки промени	5	1,11±0.14*	0.95±0.06*	15,16±1,11**
Средни промени с хем.асиметрия	36	1,15+0.27**	1,09+0.08**	17,14+1,15**
Груби промени с хем.асиметрия	5	1,17+0,19***	1,11±0.07*	18,19+0,17*
Общо:	46	1,15+0,3**	1,08+0.10**	17,14+1.21*

P<0,001***; p<0,01**; p<0,05*

Очевидно е, че при болните с подчертана перфузионна хемисферна и регионална асиметрия и незначително удължени транзитни времена се срещат груби дифузни промени от ЕЕГ (p<0,001). При 12 пациенти с леки съдови нарушения и предходна неврологична симптоматика установихме изразена хипоперфузия от мултифокален и диасхизен порядък независимо от нормалната ЕЕГ картина.

Съотношението между перфузионните индекси и количествения ЕЕГ анализ в зависимост от локализацията на мозъчния инсулт е представено на таблица 5.

Таблица № 5. *Съотношение между спектралния ЕЕГ анализ и SPECT корелации при мозъчен инсулт.*

п	ЛСМА локални 8	ЛСМА пръснати 11	ДСМА локални 4	ДСМА пръснати 9
СPECT асим.	1,06+0,06	1,11+0,09	1,08+0,05	1,03+0,05
ОМ делта, %	24,2+5,2*	23,5+5**	24,7+5	20,5+6
г	0,54	0,17	0,23	0,02
ОМ тета, %	13,4+3,3	14,1+2,3	14,2+3,1	13,7+2,5
г	0,31	0,01	0,03	-0,05
ОМ алфа, %	30,1+6,5	29,0+4,9*	29,1+5,0	30,8+9,55
г	-0,48	-0,10	0,02	-0,51
АМ делта, uV ² /H _z	192,4+25,5***	205,4+23,5***	192,5+28,7**	172,9+53,4**
г	0,67	0,36	0,15	0,39
АМ тета, uV ² /H _z	132,0+13,4***	136,1+6,8	135,0+9,9*	124,7+29,6**
г	0,38	-0,587	-0,60	0,42
АМ алфа, uV ² /H _z	219,8+49,3	210,0+39,1	214,7+45,7	222,8+55,5
г	-0,48	-0,27	-0,187	-0,22
СЧ делта, H _z	2,37+0,13	2,30+0,15	2,33+0,11	2,42+0,17
г	-0,6	-0,12	-0,18	-0,19
СЧ тета, H _z	5,11+0,13	5,08+0,18	5,20+0,12	5,07+0,15
г	0,27	0,33	-0,14	0,24
СЧ алфа, H _z	9,75+0,21	9,63+0,29	9,72+0,22	9,83+0,21
г	-0,48	-0,02	-0,40	-0,08
кЕЕГ асим.	1,28+0,09	1,24+0,09	0,78+0,07	0,89+0,14
г	0,37	0,30	0,27	0,09

*p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01, ****p<0,001

*p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01, ****p<0,001

Подчертаната хипоперфузия и изразената регионална и хемисферна асиметрия кореспондират с тежестта на мозъчните електрически промени

от визуалния и спектралния ЕЕГ анализ в острия стадий. Много добра е корелацията ($r=0.87$) у болните с ограничен патологичен фокус от ЕЕГ и количествения ЕЕГ анализ със съответна на огнището хипоперфузия.

Хемисферната асиметрия зависи от тежестта на перифокалния оток и от съдовия басейн, който е засегнат (Tolonen, 1981). Подчертаната хемисферна асиметрия е в значителна корелация с умерените и груби ЕЕГ промени на засегнатата хемисфера при преобладаване на абсолютната, относителната и пиковата мощност за делта и тета-честотната лента и снижение на алфа-честотата и относителната мощност.

Сцинтиграфският образ с хипо- и аперфузионни изменения до 72-рия час от началото на съдовия инцидент в 32 случая не съответстваше на този, получен след 15-тия ден. При трима от изследваните, регионалните перфузионни индекси се приближиха до нормалните. Връзката между хипо – и аперфузионните сцинтиграфски промени с фокален или дифузен характер и умерените огнищни и дифузни нарушения на МЕА до 72-рия час от началото на инцидента и след 15-тия ден е представена на таблица 6.

Таблица № 6. Сравнение на ЕЕГ промени и НМРАО хипоперфузионни лезии до 72-рия час и след 15-тия ден при мозъчни инсулти

Динамика	Брой болни	Сцинтиграфски образи		ЕЕГ нарушения		
		Фок. лезии	Диф. лезии	Лекни	Умерени	Груби
До 72-рия час	46	16	30	5	36	5
след 15-тия ден	46	7	39	14	31	1

Анализът на тези данни показва съвпадението между сцинтиграфските изменения (обективизирани чрез перфузионните индекси) с визуалните и количествените ЕЕГ промени до 72-рия час от началото на инцидента, което не се установява след 15-тия ден. Това най-вероятно се дължи на феномените на луксозна перфузия или диасхиза.

Резултатите от същите пациенти с хеморагични и исхемични мозъчни инсулти и транзиторна мозъчна атака сравнихме с група здрави индивиди. Групата обхващаше 10 човека и се състоеше от двама доброволца и 8 пациенти, изследвани по повод на друго заболяване, които показаха нормален сцинтиграфски образ, нормални ЕЕГ резултати, нормална доплеросонография и нормална КТ.

Резултати от количествения ЕЕГ анализ и СПЕКТ при изследваната група пациенти до 72-рия час на инцидента и контролната група сме представили на таблица 7.

Таблица № 7. Резултати от количествения ЕЕГ анализ и СПЕКТ на пациенти с исхемичен, хеморагичен инсулт и транзиторни мозъчни нарушения до 72-рия час на инцидента и контролната група

ЕЕГ промени	Пациенти n	Среден перфузионен индекс от СПЕКТ R/L		Мозъчно-транзитно време
		Хипоперфузия	Хиперперфузия	
Леки промени	5	1,11±0,14* 1,08±0,09*	0,91±0,06* 0,85±0,07*	15,16±1,11** 14,13±1,13**
Умерени промени с хемисферна асиметрия	36	1,15±0,27 ** 1,11±0,08**	1,02±0,02* 0,77±0,16*	18,14±1,15** 15,16±1,16**
Тежки промени с хемисферна асиметрия	5	1,17±0,19*** 1,15±0,03**	0,99±0,17* 0,84±0,15*	19,12±1,13* 7,45±1,12*
Общо:	46	1,14±0,2** 1,08±0,07**	0,97±0,08** 0,85±0,13**	17,14±1,13* 12,55±1,15*
Контроли	10	1,0±0,013	1,0±0,013	11,14±1,18

$p<0,001$ *** ; $p<0,01$ ** ; $p<0,05$ *

Най значителна интерхемисферна асиметрия, определена чрез намаление на перфузионния индекс ($p<0,001$), се отчете при пациентите с тежки дифузни ЕЕГ промени. Интерхемисферните промени в перфузията корелираха в значителна степен със споменатите по-горе промени, както и с тежестта на перифокалния едем и локализацията на мозъчно-съдовата болест.

При пациенти с леки или транзиторни неврологични синдроми и нормални данни от електрофизиологичните изследвания, СПЕКТ визуализира сигнификантни мултифокални огнища на хипоперфузия и/или кръстосана малкомозъчна диасхиза.

Анализът на резултатите показва много добра корелация ($r=0,86$) между перфузионните индекси и ЕЕГ промените и съществени различия от тези на контролната група. Липсата на връзка между перфузията и ЕЕГ промените в динамично проследяване предполага хипотетични заключения относно тежестта и реверзибилността на регионалните и интерхемисферни авторегулаторни и компенсаторни механизми при мозъчно-съдовата болест.

Диагностична стойност на невроактивиращите тестове и перфузионната мозъчна сцинтиграфия за прогноза на исхемичните мозъчни инсулти.

Компютърната томография до 24-тия час от инцидента беше положителна при 9 от 17 изследвани. За доказване на исхемичната зона при останалите 8 пациенти повторихме КТ в следващите две седмици. Тс-99m-НМРАО-SPECT проведехме между 1-ви – 10-ти ден от инцидента. Резултатите получени от нас са представени на таблица 8.

Таблица № 8. Резултати от регионалните перфузионни индекси (rPI) в покой и след невроактивация (пръст-палец опозиционен тест).

№	Възраст, пол	Територия на инсульта	rPI покой	rPI след невроактивация	ΔrPI
1	73, м	Лява СМА	0.76	0.88	+12 %
2	54, ж	Лява СМА	0.68	0.82	+14%
3	68, м	Дясна СМА	0.79	0.73	-6%
4	64, м	Лява СМА	0.70	0.83	+18.5%
5	58, ж	Дясна СМА	0.78	0.85	+7%
6	78, м	Дясна СМА	0.72	0.86	+14%
7	62, м	Лява СМА	0.76	0.72	-4%
8	78, м	Лява СМА	0.84	0.77	-7%
9	52, ж	Дясна СМА	0.69	0.75	+16%
10	48, ж	Лява СМА	0.82	0.93	+11%
11	83, ж	Лява СМА	0.85	0.83	-2%
12	44, м	Лява СМА	0.76	0.73	-3%
13	62, ж	Дясна СМА	0.77	0.88	+11%
14	60, м	Лява СМА	0.82	0.80	-2%
15	63, м	Дясна СМА	0.78	0.74	-4%
16	59, м	Лява СМА	0.72	0.86	+14%
17	68, м	Дясна СМА	0.79	0.89	+10%

Лява СМА - лява средна мозъчна артерия

Дясна МСА - дясна средна мозъчна артерия

Намалена перфузия в зоната на инсулта бе установена при всичките 17 пациенти в покой. Регионалните перфузионни индекси (rPI) бяха в границите между 0.68 и 0.85.

След невроактивация регионалните перфузионни индекси в моторната кора на засегнатата хемисфера се увеличиха при 10 от изследваните пациенти. Останалите 7 пациенти показаха същите или намалени индекси след невроактивация в сравнение с тези от изследването в покой.

При сравняване на перфузионните индекси в покой и след невроактивация не се доказва сигнификантна статистическа разлика.

Единадесет от изследваните болни показаха сигнификантно клинично подобрене след третия месец. При 9 от тях разликата в регионалните перфузионни индекси (ΔrPI) беше положителна, а двама показаха негативна разлика (пациент №7 и 12). Шестима от пациентите не показаха сигнификантно значимо клинично подобрене. Петима от тях бяха с отрицателна разлика в регионалните перфузионни индекси и само един (пациент №10) бе с положителна разлика в регионалните перфузионни индекси след невроактивация.

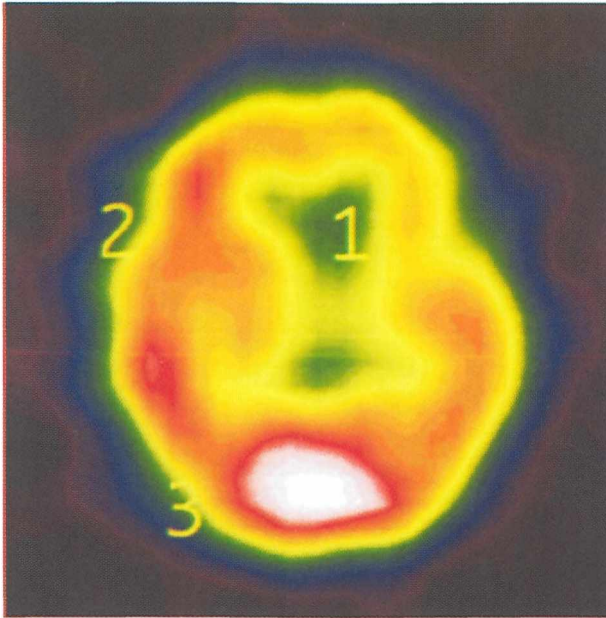
От направения анализ е очевидно, че пациентите с положителна разлика в регионалните перфузионни индекси, след провеждането на пръсти-палец опозиционния тест, показват и значимо клинично подобрене след 3-тия месец.

Намаленият регионален кръвен ток при исхемичните мозъчни инсулти води до намален метаболизъм в тези участъци, който е последван от неврологичен дефицит. Връзката между мозъчната функция, метаболизма на невроните и регионалната мозъчна перфузия е позната като невровакуларна връзка и е обект на изследване при различни невроактивиращи тестове. Проучванията относно СПЕКТ и невроактивация се развиха през последните десет години. Именно променената невро-вакуларна връзка заема едно от основните места в патофизиологията на мозъчната исхемия. Някои автори са използвали транскраниалната доплерова сонография за да установят ранните промени на невралния вазоконтрол, като белег за прогнозата на мозъчните инсулти (M. Bragoni, 2000).

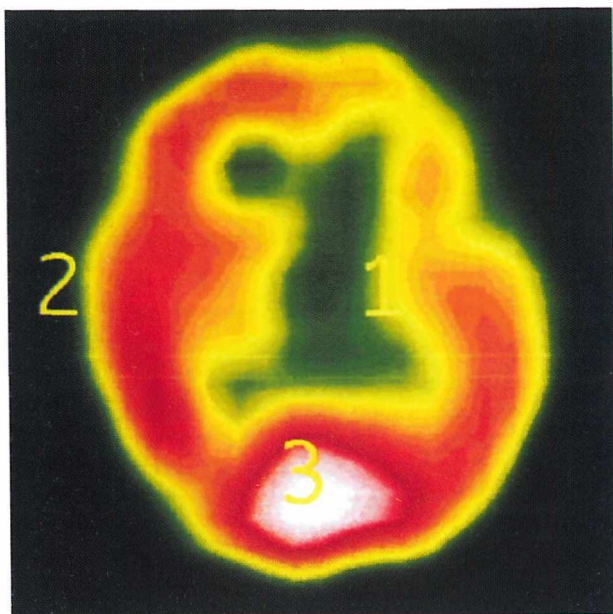
Нашето проучване имаше за цел да изследва хипотезата, че ранното възстановяване на невро-вакулаторната връзка е добър прогностичен белег при пациенти с исхемичен инсулт. В подкрепа на нашето изследване са различните проучвания върху функционалното възстановяване на невровакулаторните връзки в засегнатите зони на мозъчната кора. F. Chollet и съавтори доказват сигнификантно увеличаване на регионалния мозъчен кръвоток в контралатералната и ипсилатералната на инцидента сензомоторна кора и в двете малкомозъчни хемисфери, когато пръстите на

засегнатата ръка се раздвижват (1991). V. Di Piero и съавтори представят, че двигателното възстановяване при някои пациенти е свързано с релативно повишаване на кислородния метаболизъм в анатомичните структури, отговарящи за двигателната функция в засегнатата хемисфера и от части в кортикалната моторна зона (1992). M. Cuadrado и колектив проучват мозъчната перфузия и нейните изменения по време на възстановителния период и движение на засегнатата ръка (1999). M. Bragoni и съавтори демонстрират билатерално повишаване на скоростта на кръвотока по време на невроактивация при пациенти, показващи задоволително възстановяване след исхемичен мозъчен инсулт. Противно на това, при пациентите без подобрение, скоростта на кръвотока се повишава значително само в незасегнатата хемисфера по време на познавателния тест, проведен в острата фаза на инсулта (2000). Авторите предполагат, че задоволително подобрение на неврологичния дефицит може да се очаква при запазена функционална активност на засегнатата хемисфера. Така или иначе, психическата активност въвлеча по-широки региони от кората, отколкото двигателната. Целта на изследването бе да оценим хипоперфузията и нейните промени в зоните на засегнатата хемисфера, ангажирани в извършването на волеви движения и да потърсим хемодинамичен модел, който да предвижда благоприятен изход след исхемичен мозъчен инсулт.

При положение, че незасегнатата хемисфера също участва във възстановяването на моторните функции след исхемичен мозъчен инсулт, може да се очаква, че пръсти-палец опозиционният тест ще провокира билатерални промени в перфузията в подострата фаза (R. Marshall, 2000). По тази причина ние използвахме хомолатералната част на малкия мозък като сравнение, за да получим оценка на перфузията на моторната кора, т.е. регионален перфузионен индекс (rPI). Този индекс дава полуколичествена информация за мозъчната перфузия в зоната на интерес, при положение, че хомолатералната част на малкия мозък не се активира от теста и обикновено не е засегната от т. нар. кръстосана малкомозъчна диасхиза (фигура 7 и 8).



*Перфузионна мозъчна томография (трансверзален срез) в покой.
Пациент (М.В. - 64 год. Ишемичен мозъчен инсулт в басейна на лява средна
мозъчна артерия. Хипоперфузия в темпоралния лоб.
Тс-99m-НМРАО SPECT - трансверзален срез и регионален перфузионен индекс.
Темпорален лоб / малък мозък –ляв – 0.70
Темпорален лоб / малък мозък – десен – 0.86
Темпорален лоб Дясно/Ляво – 1.23)*



*Перфузионна мозъчна томография (трансверзален срез) след пръсти-палец
опозиционния тест*

*Tc-99m-HMPAO SPECT при същия пациент след пръсти-палец опозиционния
тест.*

Регионален перфузионен индекс

Темпорален лоб / малък мозък –ляв – 0.83

Темпорален лоб / малък мозък – десен – 0.96

Темпорален лоб Дясно/Ляво – 1.15

*Повишение на перфузията в зоната на инсульта след пръсти-палец опозиционния
тест с 18.5 %.*

Използвахме HMPAO поради неговата бърза фиксация, висока степен на екстракция при първо преминаване и удължено задържане в мозъка (J.-P. Demonet, 1992). Десет пациенти показаха повишена перфузия в зоната на интерес в засегнатата хемисфера по време на теста. Девет от тях показаха значително клинично подобрение при проследяването след 3 месеца. Само един пациент, показал негативно Δ gPI в острата фаза, имаше значително клинично подобрение след 3 месеца.

Нашите резултати потвърждават по-рано публикувани данни, оценяващи ролята на остатъчния функционален капацитет в засегнатата хемисфера за стратификация на възстановяването при едностранен инсулт. По наше мнение Tc-99m-HMPAO SPECT може да бъде полезен за идентификация на пациенти с добра клинична прогноза след исхемичен мозъчен инсулт.

Нашето изследване потвърждава, че наличието на невровакуларна връзка в засегнатата хемисфера може да предвиди добрия изход след исхемичен мозъчен инсулт. Tc-99m-HMPAO SPECT и невроактивирацият тест (пръсти-палец опозиционен тест) може да бъде полезен инструмент за прогноза на възстановяване на моторната функция при тези пациенти. Ранният подбор на пациенти с добър потенциал за възстановяване би позволил оптимизация на рехабилитационната терапия.

Tc-99m-HMPAO SPECT перфузионна мозъчна сцинтиграфия за диференциална диагноза между болестта на Алцхаймер и съдовата деменция.

Получените от нас резултати са представени в таблица №9. Хипоперфузионни зони в областта на темпоралните лобове и парието-темпорално се установиха при 9 пациенти с БА и при 8 пациенти със СД. Перфузионните индекси (темпорален лоб/ММ; париетален лоб/ММ) бяха в границите от 0,76 до 0,85. При болните с Алцхаймер се наблюдаваха близки стойности между левия и десен перфузионни индекси (разлика в индексите не повече от ± 0.5). Хипоперфузионни зони в областта на фронталния лоб бяха установени при 4 от изследваните с БА и при 9 от тези със СД. Отново се наблюдаваха подобни по стойност индекси при болните с БА и различни по стойност индекси при болните със СД. При един от пациентите с първоначална диагноза БА установихме намалена перфузия подкорово в лява парието-темпорална област, което доказва съдов инцидент и изключва БА. На този пациент бе поставена диагноза СД и бе препоръчан ЯМР. При двама от изследваните болни с начална диагноза СД, хипоперфузионните зони бяха разположени симетрично в двата темпорални лоба и фронтотемпорално, базалните ганглии показваха нормална перфузия, което определи диагнозата БА.

**Таблица № 9. Резултати от сцинтиграфското изследване при пациенти с
Болестта на Алцхаймер и съдова деменция**

№ Диаг- ноза	Хипо Перфу- зионни зони	Индекси							
		Т/мм ляв	Т/мм десен	Р/мм ляв	Р/мм десен	Ф/мм ляв	Ф/мм десен	ВГ/мм ляв	ВГ/мм десен
1 БА	Т, Р, ТР	0,85	0,80	0,82	0,85	0,95	0,97	0,99	0,95
2 СД	Ф, Т, О	0,95	0,85	0,97	0,96	0,80	0,89	0,94	0,95
3 БА	Ф, ТР, Р	0,86	0,88	0,78	0,82	0,86	0,84	0,98	1,00
4 БА	Т, Р, ТР	0,79	0,82	0,84	0,82	0,95	0,97	0,98	0,95
5 СД	Ф, ТР,	0,84	0,85	0,89	0,86	0,78	0,81	0,96	0,98
6 СД	Ф, Т, ТР, ВГ	0,98	0,86	0,85	0,88	0,76	0,82	0,96	0,80
7 БА	Ф, Т, Р, ТР	0,79	0,81	0,84	0,88	0,82	0,86	0,98	1,00
8 БА	Т, Р, ТР	0,80	0,78	0,81	0,84	0,96	0,98	0,98	1,00
9 БА	Т, Р, ТР, ВГ	0,84	0,82	0,78	0,76	0,98	0,96	0,95	0,80
10 СД	Ф, ТР, О, ВГ	0,79	0,76	0,78	0,96	0,78	0,94	0,80	0,92
11 СД	Ф, ТР, Р, ВГ	0,88	0,92	0,96	0,80	0,79	0,86	0,94	0,79
12 БА	Ф, Т, ТР	0,84	0,86	0,89	0,88	0,97	0,95	0,98	1,00
13 СД	ТР, Т,	0,88	0,86	0,78	0,80	0,96	0,97	0,98	0,96
14 СД	Ф, Т, ВГ	0,93	0,78	0,97	0,99	0,94	0,79	0,96	0,82
15 БА	норма	0,92	0,94	0,95	0,96	0,95	0,97	1,00	0,98
16 БА	Т, Р, ТР	0,78	0,80	0,82	0,80	0,89	0,93	0,97	0,99
17 СД	Ф, ТР, ВГ	0,82	0,98	0,84	0,87	0,80	0,89	0,78	0,96
18 БА	Т, Р, ТР	0,80	0,76	0,82	0,80	0,96	0,95	0,98	0,97
19 СД	Ф, ТР, О	0,89	0,78	0,92	0,76	0,84	0,76	0,96	0,86
20 СД	Ф, FT, Т	0,78	0,80	0,96	0,77	0,94	0,86	0,99	0,88

Ф - фронтален лоб;

Т - темпорален лоб;

Р- париетален лоб;

О - окципитален лоб;

ВГ - базален ганглий;

ТР - темпоропариетална зона;

FT - фронтотемпорална зона; FP - фронтопариетална зона.

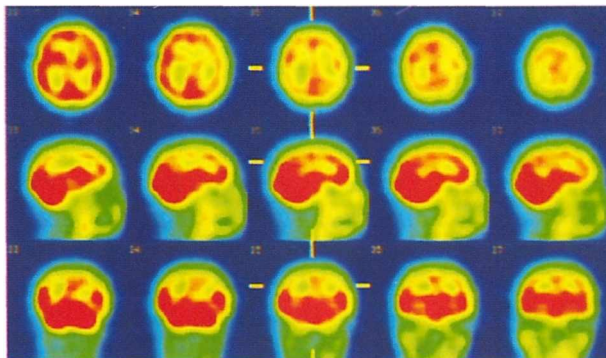
Точната и своевременна диагноза на болестта на Алцхаймер и съдовата деменция, както и проследяването на болестния процес са от особено значение за правилното терапевтично поведение при тези две групи пациенти (М. Кларп, 1996).

Проведени са редица проучвания за оценка на глюкозния метаболизъм и мозъчната кислородна утилизация при пациенти с БА. Радиофармацевтиците F-18-FDG и O-15 PET доказват намален регионален глюкозен метаболизъм и редуширана регионална кислородна утилизация в темпоралните, фронталните и паритеталните лобове (А. Alawi, 1980). Поради специалните условия и високата цена, които изисква позитронната емисионна томография, тя все още не може да се използва в рутинната клинична практика, независимо от твърденията за предимствата на този метод на изследване при БА. Tc-99m-HMPAO SPECT е достъпен, разпространен, неинвазивен метод, който дава възможност за точна преценка на регионалната мозъчна перфузия.

Намаленият глюкозен метаболизъм и намалената кислородна утилизация в темпоралните и темпоропаритеталните лобове са основни белези при БА. Тези промени са в пряка зависимост с намаления регионален кръвен ток в същите зони. Това съобщават редица автори, провели F-18-FDG и O-15 PET и Tc-99m-HMPAO SPECT (R. Franckowiak, 1981; P. Talbot, 1998). Нашето проучване показва намалено натрупване на радиофармацевтика двустранно темпоропаритетално и темпорално при девет от пациентите с БА. При един от болните с изявен депресивен синдром, маскиращ когнитивните нарушения, се установиха SPECT данни за БА. Само при четирима от тази група бяха засегнати и фронталните лобове, което говори за по-напреднал стадий на заболяването. Моторно-сензорната кора, базалните ганглии, окципиталните лобове и малкият мозък показаха нормално разпределение на радиофармацевтика, с изключение на един пациент със засягане на левия базален ганглий, на когото бе проведен ЯМР и доказана СД. Перфузионните индекси показаха подобни стойности, защото процесът засяга двустранно темпоропаритеталните области при БА. На фигура 9 е представен пациент с БА. Визуализира се намалена фиксация на радиофармацевтика в темпоралните лобове, темпоропаритетално и паритетално двустранно.

СД показва зони с липса или с намалено натрупване на радиофармацевтика с типично съдово разпространение. Тези зони бяха локализирани едностранно или двустранно и при тези пациенти се наблюдаваха много разнообразни (различни по стойности) перфузионни индекси. При 8 от тях се установиха и хипоперфузионни зони, разположени фронтално, окципитално или със засягане на базален ганглий.

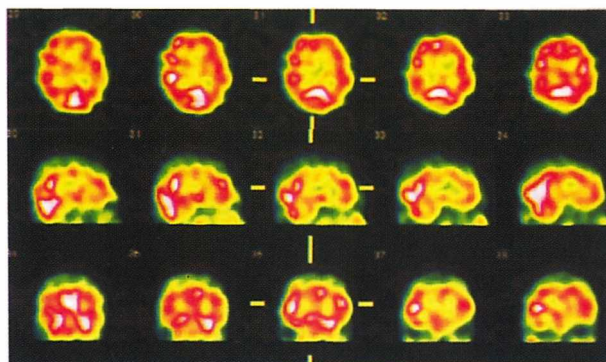
Фигура 9



*Перфузионна мозъчна томография при болест на Алцхаймер
Пациент С. П. - 62 год. Болест на Алцхаймер. MMSE = 15 – изразени
когнитивни нарушения. Двустранно хиперфузионни зони темпорално,
темпо-париетално и париетално.*

На фигура 10 е показан болен със СД. Визуализира се намалена фиксация на нуклида в левия темпорален лоб, фронтотемпорално в ляво, в левия базален ганглий и в десния окципитален лоб.

Фигура 10



*Перфузионна мозъчна томография при съдова деменция
Пациент Л. Н. - 67 год. Съдова деменция MMSE=16 – изразени
когнитивни нарушения.
Tc-99m-HMPAO- SPECT – трансверзални, сагитални, коронални срезове.
Намалена фиксация на радиофармацевтика в левия темпорален лоб,
фронтотемпорално в ляво, в левия базален ганглий и в десния окципитален лоб.*

Връзката между регионалната мозъчна перфузия и глюкозния метаболизъм, както и кислородната утилизация, ни дава основание да прилагаме Tc-99m-HMPAO SPECT за диагноза и диференциална диагноза при пациенти с прогресиращи когнитивни нарушения, което съвпада и с предположенията на други автори .

За определяне диагностичната стойност на метода изчислихме показателите: чувствителност, специфичност и точност (таблица № 10).

Таблица № 10. Съвпадение на сцинтиграфските резултати с окончателната клинична диагноза

Истински позитивни	Истински негативни	Лъжливо позитивни	Лъжливо негативни
15	1	2	2

От таблицата изчислихме коефициентите

Чувствителност – 88%

Специфичност – 33%

Точност – 75%

Типичните сцинтиграфски образи с Tc-99m-HMPAO SPECT при БА (двустранно засягане на темпоропаритеталните области, темпоралния лоб и фронталния лоб само в напреднали стадии на заболяването) и при СД (хипоперфузионни зони, разположени по хода на съдовете) допринасят за окончателната клинична диагноза.

Въведените перфузионни индекси дават възможност за полуколичествена оценка на хипоперфузионните зони и за прецизиране на тежестта на заболяването.

Възможностите на този метод за приложение в рутинната практика, неговата атравматичност и информативност го правят метод на избор за диагноза и диференциална диагноза, проследяване динамиката на болестния процес в хода на клиничното наблюдение и медикаментозно лечение на пациенти с болест на Алцхаймер и съдова деменция.

Роля на невроактивиращите изследвания за диференциална диагноза между болестта на Алцхаймер и съдовата деменция

Резултатите, получени от невроактивацията с лабиринтов тест и перфузионна мозъчна томография, са представени на таблица № 11. Перфузионните индекси са изчислени като отношение между активността в

темпоралните лобове и малко-мозъчната хемисфера от ипсилатералната страна.

Таблица № 11. Регионални перфузионни индекси в покой rPI и след невроактивация с лабиринтов тест при пациенти с болестта на Алцхаймер.

№	Възраст, пол	Клинична диагноза	rPI покой	rPI след невроактивация	ΔrPI в %
1	73, м	БА	0.76	0.88	+12%
2	54, ж	БА	0.68	0.82	+14%
3	68, м	СД	0.79	0.73	-6%
4	65, м	БА	0.95	0.85	-10%
5	58, ж	СД	0.78	0.85	+7%
6	78, м	БА	0.72	0.86	+14%
7	62, м	СД	0.76	0.72	-4%
8	78, м	СД	0.84	0.77	-7%
9	52, ж	БА	0.69	0.75	+16%
10	48, ж	БА	0.92	0.83	-10%
11	83, ж	СД	0.85	0.83	-2%
12	44, м	СД	0.76	0.73	-3%
13	62, ж	БА	0.77	0.88	+11%
14	60, м	СД	0.82	0.80	-2%
15	63, м	СД	0.78	0.74	-4%
16	65, м	БА	0.76	0.85	+9 %
17	63, ж	СД	0.82	0.83	+1%
18	66, м	СД	0.86	0.85	-1%
19	59, м	БА	0.72	0.86	+14%
20	68, м	БА	0.79	0.89	+10%

При 7 от болните от I^{-ва} група, с хипертонична болест и белези за деменция, се установиха хипоперфузионни зони с индекси в границите на 0.85 до 0.75, разположени предимно темпорално, париеотемпорално и париеофронтално. При 3-ма бяха засегнати и базалните ганглии. След невроактивация хипоперфузионните индекси се запазиха в същите граници. При 8 от пациентите от II-ра група, с клинични данни за болестта

на Алцхаймер, се установиха хиперперфузионни зони, разположени темпорално, париеотемпорално и фронтотемпорално с индекси в границите 0.82 - 0.92. В покой 2^{-ма} показаха нормален скинтиграфски образ. След невроактивация индексите се увеличиха в рамките на 0.83 - 0.75, появиха се и хиперперфузионни зони при двамата пациенти, показали нормални образи в покой.

На таблица № 12 е представено съвпадението между скинтиграфските резултати и окончателната клинична диагноза.

Таблица № 12. *Съвпадение на скинтиграфските резултати след невроактивация (лабиринтов тест) и окончателната клинична диагноза при пациенти с болестта на Алцхаймер и съдова деменция.*

Истински позитивни	Истински негативни	Лъжливо позитивни	Лъжливо негативни
17	1	1	1

От таблицата изчислихме коефициентите:

Чувствителност - 94.4%

Специфичност – 50%

Точност- 85%

Невроактивацията води до увеличаване на разликите във фиксиране на радионуклида в патологично изменената и здрава мозъчна тъкан при болестта на Алцхаймер. Това подобрява възможностите за визуализация на дискретните хиперперфузии. Невроактивацията не води до значими промени в перфузията за здравата и патологична тъкан при съдовата деменция.

Комбинацията между Tc-99m-HMPAO SPECT и невроактивация води до повишаване на чувствителността с 6.4% и специфичността на метода със 17% за диференциалната диагноза на пациенти с БА и СД при една и съща степен на тежест на деменцията.

Диагностична стойност на невроактивационните тестове и перфузионната мозъчна скинтиграфия за ранна диагноза на болестта на Алцхаймер

Резултатите от проведените изследвания в покой и след лабиринтов тест при 22 пациенти с болестта на Алцхаймер със слаби (MMSE=26-21) и изразени когнитивни нарушения (MMSE=21-5), са представени на таблица № 13.

**Таблица № 13. Резултати от Tc-99m-HMPAO SPECT в покой и след
невроактивация**

Пациент/ пол	MMSE	Перфузионен индекс в покой	Перфузионен индекс след невроактивация	Промени в %
1/ ж	18	0,86	0,76	10.46 %
2/ м	22	0,98	0,92	6.12 %
3/ м	25	0,99	0,97	2.02 %
4/ ж	20	0,93	0,84	7.52 %
5/ ж	11	0,86	0,80	6.97 %
6/ м	23	0,91	0,82	9.89 %
7/ ж	14	0,88	0,80	9.09 %
8/ ж	24	0,99	0,98	1.01 %
9/ м	21	0,88	0,84	4.54 %
10/ м	23	0,98	0,88	10.20 %
11/ ж	22	0,89	0,82	7.86 %
12/ м	19	0,87	0,82	5.74 %
13/ ж	21	0,91	1,87	4.39 %
14/ м	12	0,86	0,80	6.97 %
15/ м	5	0,85	0,80	5.88 %
16/ ж	14	0,88	0,79	10.22 %
17/ ж	22	0,91	0,86	5.49 %
18/ м	10	0,87	0,80	8.04 %
19/ м	15	0,88	0,81	7.95 %
20/ м	17	0,87	0,82	5.74 %
21/ ж	21	0,90	0,85	5.55 %
22/ м	9	0,86	0,78	9.30

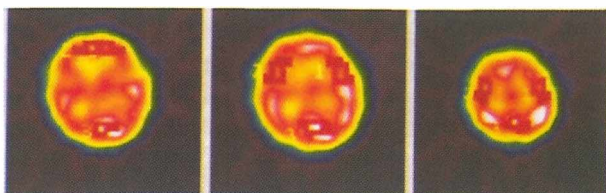
ж - жени; м- мъже

Хиперперфузионни зони бяха установени при 5 от изследваните 10 пациенти от I^{ва} група и при всички 12 пациенти от II-ра група.

Намаляване на регионалния мозъчен кръвоток с 5-10% беше установено след невроактивация при 3-ма пациенти от I^{ва} група и при 10 пациенти от

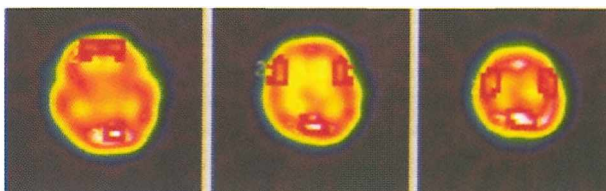
II-ра група, които бяха показали хипоперфузионни зони в покой (Фигура № 11 и 12).

Фигура 11



Перфузионна мозъчна томография при болестта на Алцхаймер в покой (Пациент М. Д. – 63 год. MMSE =25; леки когнитивни нарушения Tc-99m-HMPAO SPECT в покой. Хипоперфузионни индекси темпорален ляв 0.84, десен 0.84; фронтален ляв 0.87, десен 0.88 париетален ляв 0.88, десен 0.93. Симетрични хипоперфузионни зони в двата темпорални и париетални лоба)

Фигура 12



Перфузионна мозъчна томография при болестта на Алцхаймер след невроактивация

Същият пациент след невроактивация (лабиринтов тест) и Tc-99m-HMPAO SPECT;

Хипоперфузионни индекси: темпорален ляв 0.78, десен 0.79; фронтален ляв 0.77, десен 0.78; париетален ляв 0.84, десен 0.83

Намаляване на регионалния мозъчен кръвен ток в хипоперфузионните зони с 7, 14% след невроактивация.

След невроактивация 3-ма от пациентите с нормална регионална перфузия в покой показаха хипоперфузионни зони след невроактивация, локализирани предимно в задната част на темпоралния лоб и темпоропариетално. Останалите двама пациенти от I-ва група показаха нормални перфузионни индекси и нормален скintiграфски образ в покой и след невроактивация.

Ранната и точна диагноза на пациентите с болестта на Алцхаймер е от особено значение, защото дава възможност за адекватно лечение и клинични изпитания на нови лекарствени средства, за да се спре или забави процеса на развитие на болестта. При БА има съществена загуба на холинергични неврони и затова подходите на фармакологичното лечение са

насочени към подобряването на холинергичната функция. Клиничните изпитания показаха, че тези лечения могат или да подобрят паметта и другите когнитивни функции, или поне да забавят когнитивния упадък при пациентите с лека до умерена форма на БА. Ето защо ранната и точна диагноза на БА е от решително значение за ефективното лечение и за клиничните изпитания, насочени към поврат на холинергичната дисфункция (S. Rogers, 1996).

В ранния стадий на заболяването няма съществени промени в регионалния мозъчен кръвоток, които биха могли лесно да се детектират с Tc-99m-HMPAO SPECT. Невроактивацията може да предизвика такива промени, които да дадат възможност за по-ранното доказване на заболяването.

Дисфункцията на невроните е основната причина, която води до когнитивен упадък при пациентите с Болестта на Алцхаймер. Все още не е изяснен патофизиологичният механизъм на заболяването: дали намалената перфузия и метаболизъм определя невралната дисфункция или обратно - невралната дисфункция определя промените в регионалната перфузия и метаболизъм.

S. Rapoport изследва жизнеспособността и функционалността на невроните в зоните с хипометаболизъм и хипоперфузия при пациенти с Болестта на Алцхаймер и доказва, че процесът има две фази: на невродегенерация - ранна, в която има потенциална възможност за обратимост на невралната дисфункция и късна, когато процесите са необратими, т. е настъпили са трайни изменения в невралната дисфункция (1999). При пациентите с лека и умерена степен на деменция промените в хипоперфузията и хипометаболизма могат да не се детектират в покой и да реагират с нормални нива на промяна при активация. С напредване на заболяването степента за активация значително намалява.

Намаленият глюкозен метаболизъм и намаленото кислородно усвояване в темпоралните и темпоропариеталните лобове са сигнификантния белег при болестта на Алцхаймер. Те кореспондират с редуцирания мозъчен кръвоток в тези региони. Поради това ние установихме хипоперфузионни зони при всичките 12 пациенти от II-ра група с изразени когнитивни нарушения и при 5 пациенти (50%) от I-ва група със слаби когнитивни нарушения.

С цел да определим степента на хипоперфузия и да можем да проследим нейните промени след невроактивация в хипоперфузионните зони, въведохме хипоперфузионните индекси. За референтна зона избрахме зона от малкомозъчната хемисфера за изчисляване на индексите, защото P. Talbot и съавтори доказаха, че малкият мозък е най-подходящ за сравняване на активности при полуколичествените анализи от SPECT, тъй като той на

практика не се засяга при различните видове първични деменции и не играе роля в патогенезата им (1998).

Намаляване на регионалния мозъчен кръвоток с 5 до 10% след невроактивация установихме при 3-ма пациенти (30%) от I-ва група и при 10 пациенти (83%) от II-ра група с доказани хипоперфузионни зони в покой.

За нас по-голям интерес представляваха пациентите от първа група, защото не всички демонстрираха хипоперфузионни зони, въпреки данните от невропсихологичния тест за деменция.

Трима пациенти с нормален скинтиграфски образ в покой, показаха намалена регионална перфузия след невроактивация.

Невроактивацията (лабиринтовият тест) повишава мозъчния метаболизъм в здравите мозъчни структури, където не е настъпила невралната дисфункция. Това предизвиква разлика в перфузиите между нормалните и патологично изменените мозъчни структури и подобрява визуализацията на зоните с дискретна хипоперфузия, които не сме успели да детектираме в покой.

Невроактивацията намалява регионалния мозъчен кръвоток в хипоперфузионните зони, детектирани в покой при пациенти с Болестта на Алцхаймер и изразени когнитивни нарушения. Комбинацията от невроактивационни тестове и Tc-99m-HMPAO SPECT подобрява възможностите на метода за детекция на дискретни промени в регионалния мозъчен кръвоток при пациенти с леки когнитивни нарушения. Това прави перфузионната мозъчна скинтиграфия, съчетана с невроактивиращите тестове, метод на избор за ранната диагноза на болестта на Алцхаймер.

Диагностични възможности на перфузионната мозъчна скинтиграфия за проследяване ефекта от лечението при пациенти с епилепсия

Резултатите от перфузионната мозъчна томография при пациенти с епилепсия преди лечението с Topiramate са представени на таблица № 14.

Таблица № 14. *Резултати от Tc-99m-HMPAO SPECT преди лечението при епилептици*

Пациенти/ брой	Нормален сцинтигр. образ	Хипоперф. зони в темпор. лоб	Хипоперф. зони във фронт. лоб	Хипоперф. зони в окципит. лоб
Генерализирани пристъпи / 6	2	2	1	1
Фокални или парциални пристъпи/ 14	4	9	1	-

От таблицата е очевидно, че при 6 от 20 изследвани пациенти не сме установили хипоперфузионни зони. Епилептично огнище във фронталния лоб доказахме само при двама пациенти, а един се представи с намалена перфузия в окципиталния лоб. Най-много (11) са пациентите с хипоперфузия в темпоралния лоб.

При тези пациенти изчислихме хипоперфузионните индекси и разликата в тях преди и след лечението изразихме в проценти. Резултатите са представени на таблица № 15.

Честотата и интензивността на пристъпите проследихме за 6 месеца.

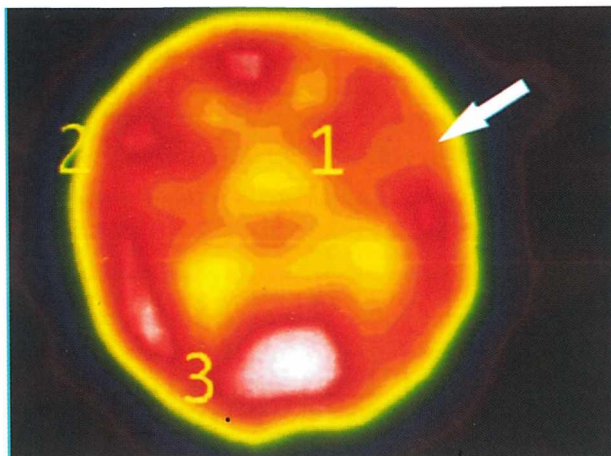
Таблица № 15. *Хипоперфузионни индекси от Tc-99m-HMPAO при пациенти с епилепсия преди и 30 дни след лечението*

№	Перфузионен индекс преди лечението	Перфузионен индекс след лечението	Промяна в %	Честота на пристъпите за период от 3 месеца преди лечението	Честота на пристъпите за период от 3 месеца след лечението
1	0,86	0,90	4,6 %	2	2
2	0,83	0,90	8,4 %	4	2
3	0,85	0,93	9,4 %	2	1
4	0,94	0,99	5,3 %	4	4
5	0,86	0,94	9,3 %	6	3
6	0,91	0,99	8,8 %	3	-
7	0,78	0,88	12,8%	4	1
8	0,79	0,80	1,2 %	3	3

№	Перфузионен индекс преди лечението	Перфузионен индекс след лечението	Промяна в %	Честота на пристъпите за период от 3 месеца преди лечението	Честота на пристъпите за период от 3 месеца след лечението
9	0,88	0,97	10,2 %	2	-
10	0,92	1,99	8,6 %	3	2
11	0,84	0,85	1,2 %	2	3
12	0,87	0,95	9,2 %	3	1
13	0,91	1,98	7,6 %	2	-
14	0,86	0,92	7,0 %	4	2
15	0,93	1,01	8,6 %	5	2
16	0,92	1,01	9,7 %	1	-
17	0,84	0,93	10,7 %	2	-
18	0,85	0,87	2,3 %	3	3
19	0,88	0,96	9,0 %	3	1
20	0,87	0,96	10,3 %	5	2

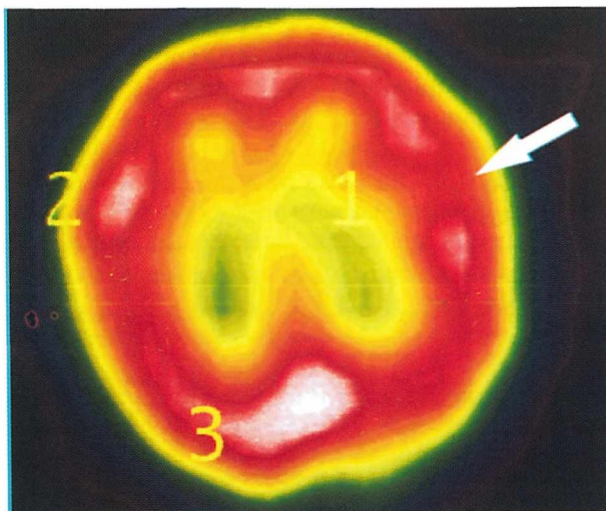
Повишение на регионалната мозъчна перфузия с около 10% се установи при 15 пациенти. Подобряването на перфузията в епилептичната зона кореспондираше с намаляването на честотата и интензивността на пристъпите при 12 от тях (фигури № 13 и 14). Останалите трима въпреки подобренията перфузия не показаха значима разлика при клиничното проследяване. Около 5% повишаване в перфузията показаха 2-ма пациента, които нямаха значително подобрение спрямо честотата и интензивността на пристъпите. Трима пациенти не показаха промени в регионалната мозъчна перфузия и в честотата на пристъпите.

Фигура 13



Перфузионна мозъчна томография при епилепсия преди лечението
Пациент Р. Г. - 18 год. с темпорална хипоперфузионна зона. Тс-99m-НМРАО
SPECT преди лечението. Перфузионен индекс - 0,82.

Фигура 14



Перфузионна мозъчна томография при епилепсия 30 дни след проведено лечение с
Topiramate
(Същият пациент след лечение с Topiramate. Перфузионен индекс - 0,87.
Повишение на перфузията в епилептичната зона с 5 %.)

Перфузионната мозъчна томография представя епилептичното огнище с понижена или нормална перфузия в междупристъпния стадий или със силно повишена перфузия по време на пристъп (27, 61, 136).

Topiramate е антиепилептичен агент с многофакторен механизъм на действие. Той блокира волтажната чувствителност на натриевите каналчета, повишава активността на инхибиторите на невронотрансмитерната гама-аминобутиринова киселина (GABA) и блокира активността на възбудителите на невронотрансмитерния глутамат. Топирамата е инхибитор и на карбоанхидразата, но това му свойство не е свързано с антиконвулсивното му действие (Sills, 2000). Може би точно това свойство определя вазодилатацията и подобрената перфузия в епилептичното огнище, заедно с неговата невропротективност.

По време на междупристъпния период при около 60 до 70% от пациентите, епилептичното огнище се изобразява като хипоперфузионна зона (редуцирано натрупване на радиофармацевтика) с помощта на мозъчната перфузионна Tc-99m-HMPAO-SPECT. С оглед да определим степента на хипоперфузия и да проследим промените в хипоперфузионните зони на епилептичното огнище след лечението, ние използвахме полуколичествени показатели - хипоперфузионни индекси. За референтна зона при изчисляване на индексите отново използвахме малкия мозък, тъй като в литературата няма съобщения за локализация на епилептично огнище в малкомозъчните хемисфери.

Нашето изследване показва, че в междупристъпния период с нормален сцинтиграфски образ се представиха 6 от изследваните 20 пациенти. В 70% от случаите установихме хипоперфузия в епилептичното огнище в междупристъпния период, както е показано на таблица № 13.

След провеждане на лечението перфузионните индекси се повишиха с около 5 до 10%, което доказва подобрената перфузията в епилептичните зони, дължаща се на подобрената хемоциркулация и метаболизъм. Това най-вероятно се дължи на невропротективния ефект на топирамата. Клиничното проследяване на пациентите ни доказа, че подобрената перфузия и метаболизъм в епилептичните зони води до намаляване на честотата и интензивността на пристъпите. Приложихме корелационния анализ за сравняване на промените в хипоперфузионните зони и честотата на пристъпите, като установихме корелационен коефициент $r=0.72$, т.е. много добра корелация при пациентите с повишаване на перфузията (7-10%) в епилептичното огнище и $r=0.48$, т.е. умерена корелация при пациентите с по-слабо изразена или непроменена перфузия в епилептичното огнище. Затова, проследяването на перфузията в

епилептичното огнище с Tc-99m-HMPAO-SPECT при пациенти с епилепсия може да бъде един достъпен метод за прогноза при тези болни.

Лечението с *Topiramate* повишава мозъчната перфузия в 75% от случаите и редуцира честотата и интензивността на пристъпите, което се дължи на неговия невропротективен ефект.

Нашето проучване доказва, че Tc-99m-HMPAO SPECT може да бъде надежден метод за оценка на лечението и прогнозата за честотата и интензивността на пристъпите при пациенти с епилепсия.

ИЗВОДИ

1. Тс-99m-НМРАО SPECT, проведен в условията на физическо обременяване, е надежден метод за оценка на авторегулаторните механизми на мозъчните съдове при хипертоници с неусложнена хипертония, като регистрира структурните и функционални хемодинамични промени в резистентните мозъчни съдове. Изследването е лесно изпълнимо, неинвазивно, физиологично и се понася без усложнения.
2. Корелацията между регионалния мозъчен кръвен ток и промените в тромбоцитната агрегация при хипертоници с II-ри стадий на заболяването ($r = +47$, $p \leq 0.05$) показва възможната връзка между промените на перфузионните индекси от SPECT и хемореологичните изменения в условията на физическо натоварване, както и възможности за откриване на ранните промени в авторегулаторните механизми при пациенти с асимптоматични цереброваскуларни заболявания.
3. Установената позитивна корелация в разликите на перфузионните индекси, получени от метода с физическо обременяване и след медикаментозна вазодилатация с ацетазоламид доказва, че двата метода отразяват състоянието и нарушенията на авторегулаторния капацитет на мозъчните съдове по подобен начин.

Стимулацията с ацетазоламид има следните предимства:

- ✓ Дава възможност за дилатация на мозъчните съдове по всяко време на провежданото изследване;
- ✓ Добре се понася от пациентите;
- ✓ Може да се прилага при пациенти, които не са подходящи за тест с физическо обременяване

От друга страна тестът с физическо обременяване е неинвазивен, функционален и предизвиква субмаксимална вазодилатация, която е различна от максималната фармакологична дилатация и по-точно отразява промените във вазодилативния резерв на мозъчните съдове

4. Тс-99m-НМРАО-SPECT след въвеждането на ацетазоламид позволява оценка на вазодилаторния капацитет на малкомозъчните хемисфери при пациенти с кръстосана малкомозъчна диасхиза. Направеният анализ показва увеличаване на перфузионния индекс на асиметрия в 70% от изследваните, което доказва, че малкомозъчната хемисферна асиметрия се е зъдълбочила или вазодилаторния капацитет при малкомозъчна диасхиза намалява от хипоперфузионната страна.

5. Нашето проучване относно взаимните връзки между перфузионните индекси, получени от Tc-99m-HMPAO-SPECT и нарушенията на мозъчната електрична активност при болни с мозъчен инфаркт и транзиторна исхемична атака доказва:
 - ✓ Седемдесет и два часа след началото на острия цереброваскуларен епизод хипо- и аперфузионните промени на сцинтиграфския образ с фокален и дифузен характер корелират в голяма степен с умерените фокални и дифузни нарушения на електрическата мозъчна активност ($r=0.86$) и съществено се различават от тези на контролната група.
 - ✓ В случаите на субтенториална мозъчно-съдова болест мозъчните евокирани потенциални могат да помогнат за точната диагноза, докато рутинните ЕЕГ, количествената ЕЕГ и SPECT нямат значителен принос за локализацията на перфузионните промени.
 - ✓
6. Наличието на невро-васкуларна връзка в засегнатата хемисфера може да предвиди добрия изход след исхемичен мозъчен инсулт. Tc-99m-HMPAO SPECT и невроактивираният тест (пръсти-палец опозиционен тест) може да бъде полезен инструмент за прогноза на възстановяване на моторната функция при тези пациенти.
7. Типичните сцинтиграфски образи с Tc-99m-HMPAO SPECT при болестта на Алцхаймер (двустранно засягане на темпоропаритеталните области, темпоралния лоб и фронталния лоб само в напреднали стадии на заболяването) и при съдова деменция (хипоперфузионни зони, разположени по хода на съдовете) допринасят за окончателната клинична диагноза. Въведените от нас перфузионни индекси дават възможност за полуколичествена оценка на хипоперфузионните зони и за прецизиране на тежестта на заболяването.
8. Комбинацията между Tc-99m-HMPAO SPECT и невроактивация води до повишаване на чувствителността на метода с 6.4% и специфичността със 17% за диференциалната диагноза на пациенти с болест на Алцхаймер и съдова деменция при една и съща степен на тежест на деменцията.
9. Комбинацията от невроактивационни тестове и Tc-99m-HMPAO SPECT подобрява възможностите на метода за детекция на дискретни промени в регионалния мозъчен кръвоток при пациенти с леки когнитивни нарушения. Това прави перфузионната мозъчна сцинтиграфия, съчетана с невроактивираният тестове, метод на избор за ранната диагноза на болестта на Алцхаймер.

10. Лечението с *Topiramate* повишава мозъчната перфузия в 75% от случаите и редуцира честотата и интензивността на пристъпите. Установената много добра корелация ($r=0.72$) при пациентите с повишаване на перфузията (7-10%) в епилептичното огнище и умерена корелация ($r=0.48$) при пациентите с по слабо изразена или непроменена перфузия в епилептичното огнище доказва, че Tc-99m-HMPAO SPECT е надежден метод за оценка на лечението и прогнозата за честотата и интензивността на пристъпите при пациенти с епилепсия.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Методични приноси

1. За първи път у нас се въвежда в рутинната клинична практика томографската мозъчна сцинтиграфия с Tc-99m-НМРАО, която се прилага при едни от най-често срещаните заболявания на централната нервна система - мозъчно-съдова болест, епилепсия, болест на Алцхаймер, съдова деменция, хипертония със съмнение за обхващане на мозъчните съдове.
2. Въвеждат се и се прилагат най-съвременните функционални тестове за медикаментозна стимулация (тест с ацетазоламид) и за невроактивация (пръсти-палец опозиционен тест и лабиринтов тест) за доказване на промените в мозъчната перфузия при изследването на различните групи пациенти.
3. Създаден е нов метод за невростимулация (тестът с физическо обременяване) за оценка на вазодилаторния резерв на мозъчните съдове при хипертоници и е въведен полуколичествен анализ от 10 сектора на мозъчните хемисфери (перфузионните индекси) с оглед:
 - ✓ обективизиране и прецизиране на информацията за регионалната мозъчна перфузия в условията на покой и физическо обременяване.
 - ✓ по-точното отразяване на вазодилаторния резерв на мозъчните съдове
 - ✓ определяне степента на риска при тези пациенти от развитие на съдова деменция
 - ✓ детекция на ранните промени в авторегулаторните механизми на пациентите с I-II стадий на хипертоничната болест
4. За първи път е въведен методът с невростимулация (пръсти-палец опозиционния тест) по време на мозъчната сцинтиграфия за определяне на прогнозата при възстановяването на моторната функция след исхемичен мозъчен инсулт.

II. Разширяване областите на клинично приложение на томографската мозъчна сцинтиграфия и тестовите за невроактивация и стимулация с азетазоламид.

1. Предложен е тестът с азетазоламид и Tc-99m-HMPAO SPECT за визуализация на малко-мозъчната диасхиза при пациенти с мозъчен инфаркт, с което се отценяват промените на вазодилаторния резерв на мозъчните съдове, както на засегнатата от патологичния процес, така и на здравата хемисфера. Методът позволява визуализация на малкомозъчната диасхиза в случаите, когато тя не е доказана в покой.
2. Направени са задълбочени проучвания на връзката между регионалната мозъчна перфузия и промените в мозъчната електрична активност при пациенти с мозъчни инсулти и транзиторна мозъчна атака. Анализът на тези данни показва съпадението между сцинтиграфските изменения (обективизирани чрез перфузионните индекси) с визуалните и количествените ЕЕГ промени в началото на заболяванията. Впоследствие липсва такава корелация, което най-вероятно се дължи на феномените на луксозна перфузия или диасхиза.
3. Доказват се възможностите на мозъчната сцинтиграфия за диференциалната диагноза между болестта на Алцхаймер и съдовата деменция чрез въведените перфузионни индекси. Чувствителността и специфичността на метода се повишават при съчетаването му с невроактивация при една и съща степен на тежест на деменцията. Приложената полуколичествена оценка на информацията позволява да се прецизира тежестта на заболяването и да се проследи динамиката на болестния процес в зависимост от прилаганото лечение.
4. Доказва се, че перфузионната мозъчна сцинтиграфия, съчетана с невроактивиращи тестове е метод на избор за ранната диагноза на болестта на Алцхаймер.
5. Установява се, че мозъчната сцинтиграфия е надежден метод за оценка на лечението (при прилагане на препарата Toripamate) и определяне на прогнозата за честотата и интензивността на пристъпите при пациенти с епилепсия.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Minchev, D., S. Tsekov, F. Kirov, **A. Klissarova**, S. Kovachev. Clinical and neurophysiological correlation in patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Scripta scientifica medica*, 29, 1996, 53-58.
2. Минчев, Д., **А. Клисарова**. Перфузионни индекси от SPECT с Tc-99m HMPAO и промени в мозъчната електрична активност при мозъчен инсулт. *Рентгенология и Радиология*, 1997, № 3, 23-27.
3. Minchev, D., **A. Klissarova**, S. Tsekov. Regional Cerebral Blood Flow and Brain Electrical Relationships in acute Cerebrovascular Disease. *Scripta scientifica medica*, 29, 1997, Suppl. 4, 7-10.
4. Nedelchev, N., D. Minchev, **A. Klissarova**. SPECT and Platelet Aggregation under Conditions of Bicycle Ergometer Test in Asymptotic Cerebrovascular Disease. *Годишен сборник научни трудове. ИМАБ*, 3, 1997, 137-139.
5. Minchev, D., S. Tsekov, K. Nedelchev, L. Svrakova, **A. Klissarova**. Evoked potentials and Tc-99m-HMPAO SPECT in cerebral infarction patients. *Scripta scientifica medica*, 30, 1997, 33-36.
6. **Klissarova, A.**, K. Nedelchev, D. Minchev, G. Tranulov, E. Georgieva. Quantitative Brain Perfusion Analysis in Hypertension during Rest and Exercise Technetium -99m-HMPAO Single-Photon Emission Computed Tomography. – In: *Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research*. Eds.: H. Bergman, H. Koehn and Sinziger. 23 ed. Basel, Birkhaeuser Verlag, 1999.
7. **Клисарова, А.**, Д. Минчев, К. Неделчев, Г. Транулов, С. Стоилова, Е. Георгиева. Tc-99m-HMPAO- SPECT при пациенти с кръстосана малкомозъчна диасхиза. *Рентгенология и Радиология*, 2001, № 4, 295-300.
8. **Клисарова, А.**, Н. Делева, А. Капрелян, М. Терзиева, Б. Иванов, М. Тянева, Г. Транулов. Tc-99m-HMPAO SPECT за диференциална диагноза между болестта на Алцхаймер и мултининфарктната деменция. *Рентгенология и Радиология*, 2002, № 3, 216-221.
9. **Klissarova, A.**, N. Deleva. Neuroactivation brain SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. Под печат.
10. **Клисарова, А.** SPECT перфузионна мозъчна сцинтиграфия при деменции: възможности за ранна диагноза и диференциална диагноза. *Рентгенология и Радиология*. Под печат.

УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ И НАЦИОНАЛНИ КОНГРЕСИ

11. Minchev, D., S. Tzekov, P. Kirov, **A. Klissarova**, S. Kovachev. Clinical and neurophysiological correlation in patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Eur J of Neurology*, 2, 1995, Sept.
12. **Klissarova, A.**, K. Nedeltchev, G. Tranulov, D. Minchev, E. Georgieva. Assessment of Cerebral Vasomotor Reactivity by 99mTc-HMPAO SPECT and Exercise Test: A Comparison with Diamox as Vasodilatory Stimulus. *Eur J Nucl Med*, 25, 1998, 8, PS-431.
13. **Klissarova, A.**, K. Nedeltchev, G. Tranulov, D. Minchev, S. Todorov. Cerebral Vasomotor Reserve in Incomplicated Hypertension: A Comparison of Tc-99m-HMPAO SPECT and Transcranial Doppler Sonography studies. *Eur J Nucl Med*, 26, 1999, 1, PS-279.
14. Nedeltchev, K., **A. Klissarova**, D. Minchev, G. Tranulov. Significant Carotid Artery Stenosis Compromise Cerebral Autoregulation: A Tc-99m-HMPAO SPECT Study. *Eur J Nucl Med*, 27, 2000, 8, 1113.
15. **Klissarova, A.**, K. Nedeltchev, G. Tranulov, D. Minchev, E. Georgieva. Functional Activity in the Damaged Hemisphere and Recovery from Acute Stroke: a Brain Perfusion SPECT Study. *Eur J Nucl Med*, 28, 2001, 8, 1046. OS330.
16. **Klissarova, A.**, D. Minchev. Tc-99m-Brain SPECT in patients with epilepsy, treated with Topiramate. *Eur J Nucl Med*, 29, 2002, Suppl.1.
17. **Klissarova, A.**, N. Deleva, G. Tranulov, M. Tyaneva. Tc-99m-HMPAO Neuroactivation SPECT in patients with Alzheimer's disease. *World Journal of Nuclear Medicine*, 1, 2002, Suppl. 2, 90.

PhD Thesis, presented at the Specialized Scientific Council of roentgenology, nuclear medicine, radiology, radiobiology, radiological hygiene, Sofia, 2003

Reviewers:

Prof. D. Zingilev, MD, DSc; Prof. I. Kostadinova, MD, DSc; Prof. S. Milanov, MD, DSc.

ABSTRACT

PERFUSION BRAIN SCINTIGRAPHY IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

Anelia Klisarova

The present study is aimed at exploring the application of Tc-99m-HMPAO SPECT perfusion brain scintigraphy for the early diagnosis, differential diagnosis, prognosis and follow-up of cerebral vascular disease Alzheimer's disease, vascular dementia, epilepsy.

For a period of seven years (1996 – 2003) the Department of nuclear medicine at “St. Marina” University Hospital of Varna used Tc-99m-HMPAO SPECT to investigate a total of 187 patients of whom 105 male, 82 female, mean age 48.82 ± 11.65 years. Their distribution according to the clinical diagnosis was as follows: 42 patients with hypertension, 83 patients with brain infarction, 32 with Alzheimer's disease, 10 with vascular dementia and 20 with epilepsy.

Tc-99m-HMPAO SPECT was performed on a gama-camera DIACAM after injecting 20 mCi Tc-99m-HMPAO SPECT at rest or under stress. The stress studies included stimulation with physical exercise, stimulation with acetazolamide (Diamox), a combination of stimulation with physical exercise and acetazolamide, neuroactivation tests, finger – thumb opposition test, labyrinth test. The 64 scintigraphic images were processed by means of a standard SPECT programme and visual assessment of the distribution and radionuclide uptake on the transversals, the sagittal and coronal slides. In the different groups of patients we introduced various semi-quantitative indicators.

Tc-99m-HMPAO SPECT performed under conditions of physical exercise is a reliable method for assessment of the autoregulatory mechanisms of the brain vessels in patients with uncomplicated hypertension and detects the structural and functional haemodynamic changes in the resistant brain vessels. The correlation between the regional blood flow and the changes in the thrombocyte aggregation in patients with hypertension of IInd degree ($r = + 47$, $p \leq 0.05$) showed a possible connection between the changes in the perfusion indices from the SPECT and the haemoreological changes under conditions of physical exercise. The established

positive correlation in the perfusion indices differences obtained by the method of physical exercise and after drug vasodilatation with acetazolamide suggests that the two methods reflect the state and disorders of the autoregulatory capacity of the brain vessels in a similar way. After the introduction of the acetazolamide, Tc-99m-HMPAO SPECT allows for the assessment of the vasodilatory capacity of the cerebellar hemispheres in patients with cross cerebellum diaschisis.

Seven and two hours after the beginning of the acute cerebrovascular episodes hypo- and aperfusional changes in the scintigraphic imaging with focal and diffuse character correlated to a large extent with the moderate focal diffusion disorders of the electrical brain activity ($r = 0.86$) and differed significantly from those in the control group.

The presence of a neurovascular connection in the affected hemisphere can be suggestive of a good prognosis after ischaemic stroke. Tc-99m-HMPAO SPECT and the neuroactivation test (finger – thumb opposition test) can be a useful tool for the prognosis of the motor function recovery in these patients.

The combination of Tc-99m-HMPAO SPECT and neuroactivation resulted in increased method sensitivity by 6.4% and increased specificity by 17% for the differential diagnosis of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia of the same degree of dementia severity.

A very good correlation was established ($r = 0.72$) in patients with increased perfusion (7 – 10%) in the epileptic focus and a moderate correlation ($r = 0.48$) was established in patients with a less prominent and unaltered perfusion in the epileptic focus which suggests that Tc-99m-HMPAO SPECT is a reliable method for the assessment of the treatment and prognosis of the frequency and intensity of the seizures in patients with epilepsy.

Key words: Tc-99m-HMPAO Brain SPECT, cerebral vascular disease, Alzheimer's disease, vascular dementia, epilepsy.

БЛАГОДАРНОСТИ

През седемте години интензивна работа ми помагаха много хора:
Моите благодарности са отправени към моите учители и колеги от Централната лаборатория по нуклеарна медицина в София, Нуклеарно-медицинската лаборатория в Националния онкологичен център, Нуклеарно-медицинската лаборатория в Центъра по хигиена София, и от Катедрата по образна диагностика и лъчетерапия във Варна, които ми съдействаха и подкрепяха през цялото време на моята работа.

Искам да благодаря

на колегите си от Кантоналната болница Аарау в Швейцария, които ми помогнаха да науча новите методи и за полезните съвети по възникналите проблеми

на колегите от Катедрата по неврология, с които заедно обсъждахме и въвеждахме новите методи

на моите сътрудници от нашата лаборатория, за положените усилия да усвоят новите методи и за прецизната им работа

на Центъра за информационно осигуряване към МУ-Варна за онагледяването и оформянето на настоящата работа

на Библиотеката към МУ-Варна за корекциите и стилового оформление

на колегите от департамента по Чуждоезиково обучение за перфектните английски преводи

на моето семейство и моите родители за безкрайното търпение и непрекъсната подкрепа.